

①日本国特許庁

②特許出願公開

## 公開特許公報

昭53—41415

③Int. Cl.<sup>2</sup>

識別記号

④日本分類

庁内整理番号

⑤公開 昭和53年(1978)4月14日

C 07 D 451/00

30 C 2

7057—44

C 07 D 453/00

16 E 62

6736—44

C 07 D 455/00

16 E 63

6736—44

C 07 D 457/00

16 E 64

6736—44

C 07 F 9/56 //

30 H 52

5727—44

A 61 K 31/475

ADU

30 G 133.321

6617—44

A 61 K 31/485

ADU

30 G 133.323

6617—44

A 61 K 31/49

ADU

30 G 133.324

6617—44

A 61 K 31/675

ADU

30 G 153

6617—44

発明の数 1

審査請求 未請求

(全34頁)

## ⑥新規制癌剤の製法

⑦特 願 昭52—76425

⑧出 願 昭52(1977)6月27日

優先権主張 ⑨1976年6月28日⑩オーストリア国(A T)⑪A4728/76

⑫発 明 者 バシリイ・ノビシキ

オーストリア国1160ウィーン・  
アルネトガツセ70 '6

⑬出 願 人 バシリイ・ノビシキ

オーストリア国1160ウィーン・  
アルネトガツセ70 6

⑭代 理 人 弁理士 砂川五郎 外1名

## 明 細 各

## 1. 発明の名称

新規制癌剤の製法。

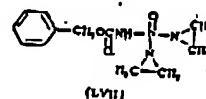
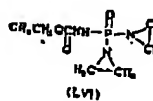
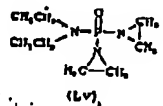
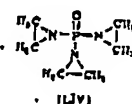
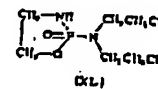
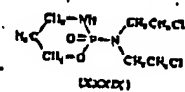
## 2. 特許請求の範囲

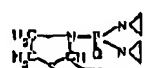
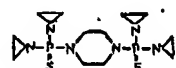
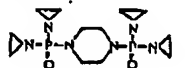
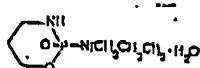
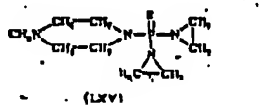
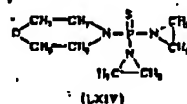
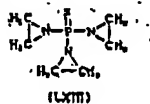
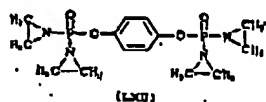
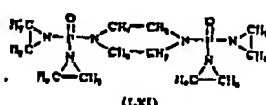
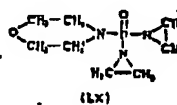
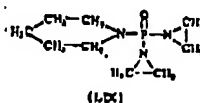
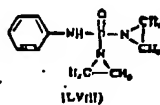
(1). 場合により自体抗癌作用を有しているもよいアルカロイド、好ましくはフルマル化剤、代謝拮抗剤及び抗癌効果並びに他の薬素含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる塩を含む、その際塩基アオキ酸-トリ-(N-アンギナリノール)-エチルアミド、アオキ酸-ジ-(エチレンイミド)-N-ヘンペリノール-エチルアミド及びクサノオウから成る結合イソキナリン系-アルカロイドのN,N',N'-トリエチレンアオキ酸アミド誘導体は使用し得ることを特徴とする新規制癌剤の製法。

(2). アルカロイドとして、コフテシン、ステロピン、ベルベリン、プロトピン、プロクリアトピン、スバルタイン、ユリサミン、ケリジメリン、オキニギナリン、サンギナリン、デヒドロサングイナリン、ケリトニン、ホモケリトニン、メトキケリトニン、

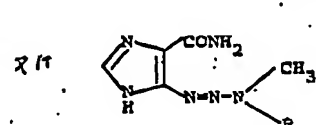
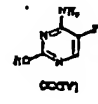
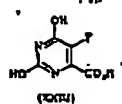
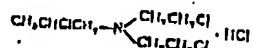
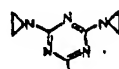
ケレリスリン、ケリルタン、ウィンブラスタン、コルキシン、コルキセイン、デスアセチル-N-メチルコルマニンのうち1種を使用する特許請求の範囲を1項記載の製法。

## (3) 他の制癌剤として、



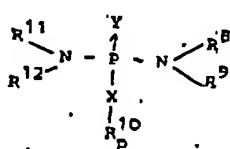
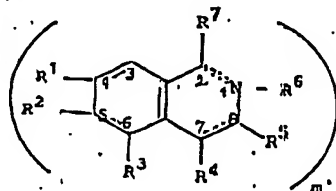


-3-



(式中 R は H または CH<sub>3</sub> を表す) のうち 1 種を  
使用して特許請求の範囲を 1 項又は 2 項に記載の製  
法。

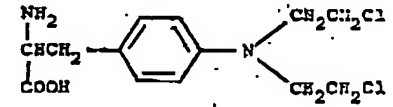
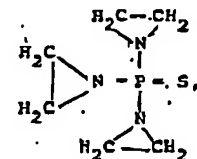
(4). 一般式 (I) :



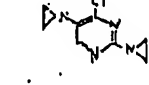
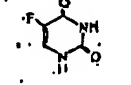
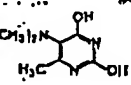
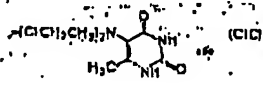
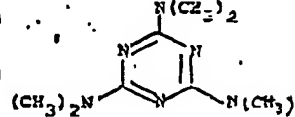
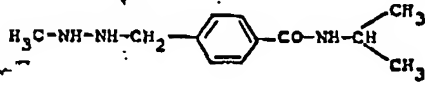
(式中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> は H または CH<sub>3</sub> を表す) のうち 1 種を  
使用して特許請求の範囲を 1 項又は 2 項に記載の製  
法。

特開昭53-41415 (2)

窒素ロスト (Sticksstoff), シンボスファート、  
トリアミンコン、フロラムグニル、ブナルファン、



ニコミン、マンニトール-窒素ロスト、アミノアテ  
リン、6-メチルアト-アリン、5-フルオロクサミン、  
メトキシ-アサビノド、アインカロイコフアステ  
ン、ガインクリステン、ホドフィリン、アクトノ  
マイシンC、アクトノマイシンD、ミトラマイシン、  
マイトマイシンC、アドグアマイシン、アレオマイ  
ン、アスパラギン酸、イベンズメチン (Ibenz-  
methycin)。



-4-

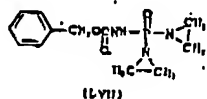
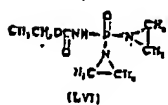
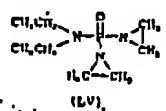
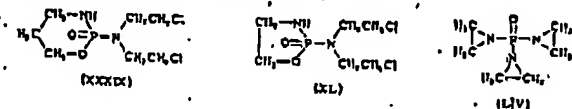
にナフレンジオキソ基を表わしてもよく、R<sup>6</sup>はR<sup>7</sup>は、  
この場合結合している炭素原子と共にも、場合により  
全部又は一部分脱水素したフェニル基又はナフチル  
基を形成し、これらはメチル、エチル、プロピル  
オキソメチル基で置換されていてもよく、その際 R<sup>7</sup>は  
H、又は CH<sub>3</sub> 又は CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> 鎖を介して結合し  
た同じ環系を表わし、R<sup>6</sup>は CH<sub>3</sub> を表わし、1, 2  
位 R<sup>6</sup>は 7, 8 位に二重結合が存在している  
とき、R<sup>6</sup>は R<sup>7</sup>は、この場合結合している炭素  
原子及び窒素原子と共にも、場合により一部分脱水素  
したベンゼン環系にナフチル環を形成し、  
これらの環はメチル基、オキソ基、メチル基及び  
オキソメチル基で置換されていてもよく、その際 R<sup>6</sup>は  
1, 2-位に存在しているとき、R<sup>6</sup>は R<sup>7</sup>は  
は水素を表わし、R<sup>6</sup> + R<sup>7</sup> は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
を表わし、Y は S、X は N 又は P の場合、R<sup>3</sup>  
は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、又は  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表わし、Y は S、X は N、  
n = 2 の場合、R<sup>3</sup> は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、

(I)



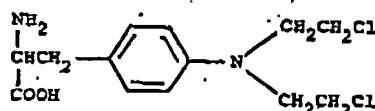
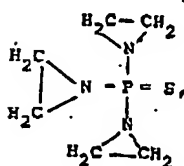
アルカロイド成分として、コフチニン、ステロ  
ピニン、ベルベリン、プロトピン、プロフリガ  
トピン、スバルティン、コリサニン、ケリジナリン、  
オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒドロキ  
サンギナリン、ケリドニン、ホモケリドニン、  
メトキシケリドニン、ケリスリン、ケリルテン、  
ウインフラステン、コルキニン、コルキセイン、デ  
スアセテル-N-メチル-コルキニン等が適当であ  
ることを判明した。

本発明の夜尿に使用する利尿剤として、お  
よそ下記のものに該当する；

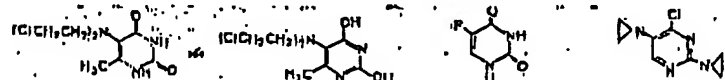
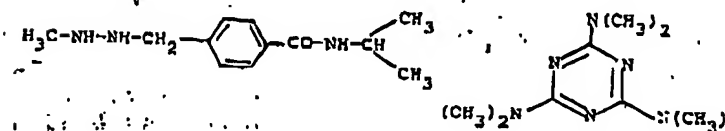


-11-

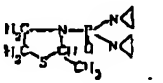
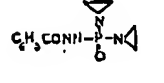
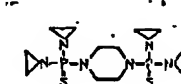
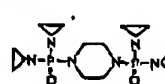
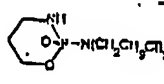
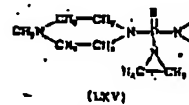
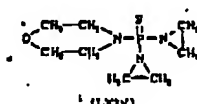
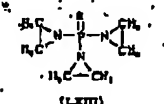
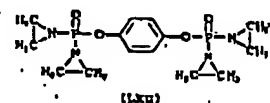
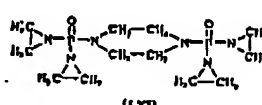
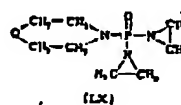
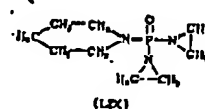
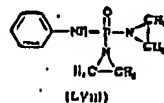
窒素ロスト (Stickstofflost)、シクロホスファミド、  
トリアミンコン、クロラムフェニル、アサルファン、



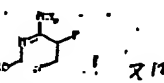
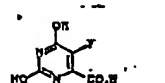
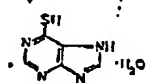
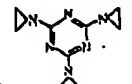
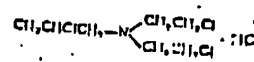
ニコミン、マンエーラー窒素ロスト、アミトアテ  
リン、6-メルカプト-アリン、5-フルオロクワリ  
ン、シトロン-アラビノシド、ウインカロイコフラス  
テン、ウインクリスチン、ホトフィリン、アクテ  
マイニンC、アクテマイニンD、ミトラマイニン、  
マイトマイニンC、アドリアマイニン、アロマイニ  
ン、アスパラギナーゼ、イベンズメチン (Ibenz-  
methycin)。



-94-

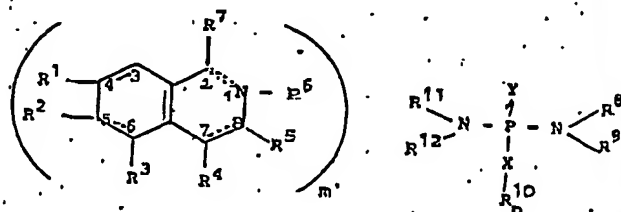


-12-



(式中 R は H または CH<sub>3</sub> を表わす)。

本発明は、すなわち、一般式 (I)：



〔式中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> はそれぞれ水素原子または  
メチル基を表わす。その際 R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は一対



例 1

160mg (0.453mmol) の ケリドニン(2-  
×4ル-3'ヒドロキシ-7,8,6'-アビス-×4レン  
ジオキシ-1,2,3,4,3',4'-ヘキサヒドロ-(+ト  
-1,2'; 3,4-イソヒリン)) 融点 135°C) と  
120mg (0.634mmol) の 4-オホスホル酸  
アミドとを 16ml の ベンゾールに溶かし、この溶  
液を逆流冷却器を付したコルベン中で 2 時間蒸  
餾する。この混合物を活性炭で脱色し、溶剤を  
除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未  
反応の原料を除去する。黄色結晶物として 250mg  
の 4-オホスホル酸トリ-(N ケリドニール)-エ  
チルアミドが得られる。収率 17.86 重量% (対  
理論値) 融点 121~123°C。

(3モル ケリドニン + 1モル 4-オホス  
ホル酸アミド)

分析値

 $C_{16}H_{25}N_6O_5PS$  として

計算値 S 2.45, P 2.37, N 6.44, H 5.79

C 60.82%

実験値 C 61.14, 61.32; H 5.76, 5.77

-19-

エーテル中両結晶 融点 75~79 (3:1)

実験値 C 62.69; H 5.37, N 6.55

例 2

50mg (0.15mmol) の ユロアジンと 90mg (0.48mmol) の 4-オホスホル酸アミドとを  
70ml ジオキサン中で逆流冷却器を付した  
コルベン中で 2 時間煮沸した。この混合  
物を活性炭で脱色し、溶剤を真空中 10mmHg で  
といた。乾燥残渣をエーテルで洗った。27mg の  
トリオホスホル酸-ジ-(エチル  
イミド)-N-ヘキサヒドロ-エチルアミドが黄  
白色の結晶形で得られた。収率、理論値に比し  
22.5%。

分析値  $C_{25}H_{27}N_6O_5PS$  として

計算値 C 57.02, H 5.16, N 10.64,

P 5.88, S 6.08%

実験値 C 56.98, H 5.11, N 10.37,

P 5.64, S 6.00%

例 4

300mg (0.709mmol) の L-スハルティンと

特開 53-41415 (6)

N 5.94, 5.83; S 2.39, 1.89; P 2.40, 2.29%

例 2

950mg (2.6mmol) の ケリトリンと 120mg  
(0.634mmol) の 4-オホスホル酸アミドとを  
50ml の フロロホルムと水との混合物で逆流  
冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。  
この混合物を活性炭で脱色し、溶剤をといた。  
乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の  
原料を除去する。300mg の 4-オホスホル酸スホ  
ル酸-トリ-N-ケリトリノール)-エチル  
アミドが黄色の固形として得られる。収率理  
論値に対し 28.0% 重量%、融点 65~75°C  
3モル ケリトリン + 1モル トリオホスホル酸  
アミド

分析値  $C_{69}H_{69}N_6O_5PS$  として計算値 C 64.48, H 5.40, N 6.54, P 2.41,  
S 2.49%

実験値 C 64.92, 65.17; H 5.37, 5.35;

N 6.22, 5.69; P 2.37, 2.49,

S 2.35, 2.10%

-20-

105mg (0.555mmol) の 4-オホスホル酸  
アミドとをベンゾール 21ml 中で逆流冷却器  
を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。溶剤  
をといた。乾燥残渣を注意深くエーテルで  
洗い、未反応の原料をといた。20mg の黄色  
結晶状物が得られた。理論値に比し 4;  
94 重量% の収率である。

1モル L-スハルティン + 2モル 4-オホスホル酸  
アミド

分析値

実験値 C 40.89, H 6.51, N 9.99, S 9.62  
13.5

300mg (0.709mmol) の L-スハルティン  
と 500mg (1.79mmol) の N,N-ビス-(  
2-プロピルエチル)-N',O'-プロピレンスホ  
ル酸スチルジアミドとを 65ml の フロ  
ホルム中で逆流冷却器を付したコルベン中で 2  
時間煮沸する。この混合物を活性炭で  
脱色し、溶剤をといた。乾燥残渣をエー  
テルで洗い、未反応の原料をといた。280mg

の白色固形物が主である。理論値に於て  
収率 35重量%。

1モル L-アミノ酸 + 2モル (N,N-ビス-  
(2-プロピルエーテル)-N',O-プロピル-  
ホスホル酸エステルジアミド

分析値

実験値 C 38.29, 38.24, H 7.01, 7.01  
N 8.76, 8.74, P 8.41, 8.52%

メタノール溶解性生薬の融点 37°C。  
例 6。

ケリトニウムマジスの総アルカロイド  
(平均分子量 353.67) の 1g と 1g  
N,N-ビス-(2-プロピルエーテル)-N',O-  
プロピルホスホル酸エステルジアミドとを  
50ml のクロロホルムに溶解し、攪拌  
液を付けたコルベンを 2 時間煮沸  
する。この後、生薬を活性炭で脱色  
し、溶剤を蒸発させる。残渣を原料  
を除く。300mg の淡黄色の固形

物を得る。42 年 1 月 5 日

融点 60-65°C。

156-160°C

(1-1) 1モル ケリトニウムマジスの総アル  
カロイド + 1モル (N,N-ビス-(2-プロピル  
エーテル)-N',O-プロピルホスホル酸  
エステルジアミド

分析値

計算値 N 6.64, P 4.89, Cl 11.20%

実験値 C 48.70, 48.46, H 5.34, 5.38;

N 5.71, 5.74; P 3.95, Cl 19.0%

例 7

2500 mg (7.15 mmol), サリチン(融  
点 267°C) と 3230 mg (11.57 mmol)  
の N,N-ビス-(2-プロピルエーテル)-N',O-  
プロピルホスホル酸エステルジアミド  
を用いて 12/6 同様の反応を行う。

得る固形物の回収率 1090 mg である。  
融点 274-276°C 収率 33.74  
重量%

-23-

(1-1) 1モル サリチン + 1モル (N,N-  
ビス-(2-プロピルエーテル)-N',O-プロピル  
ホスホル酸エステルジアミド

分析 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> P<sub>0.2</sub> Cl<sub>2</sub> として

計算値 C 51.60, H 5.13, N 6.69, P 4.93,  
Cl 11.29%

実験値 C 50.1, H 5.10, N 6.51, P 4.81,  
Cl 14.2%

C 50.3, H 5.12, N 6.47, P 4.72

Cl 13.8%

例 8

2580 mg (7.30 mmol) の ケリトニウム  
1550 mg (5.55 mmol) N,N-ビス-( $\beta$ -  
プロピルエーテル)-N',O-プロピルホス  
ホル酸エステルジアミドとを用いて 12/6 同  
様の反応を行う。

2300 mg の黄色結晶状の固形物を得る。  
融点 270-274°C 42 年  
55.67 重量%。

(1-1) 1モル ケリトニウム + 1モル (N,N-ビス

-24-

-( $\beta$ -プロピルエーテル)-N',O-プロピルホ  
スホル酸エステルジアミド

分析 C<sub>67</sub>H<sub>74</sub>N<sub>5</sub>O<sub>18</sub> P<sub>0.2</sub> Cl<sub>2</sub> として

計算値 C 49.85, H 5.88, N 6.45,  
P 4.76, Cl 10.90%

実験値 C 50.72, H 5.31, N 5.41, P 3.81,  
50.21, 5.24 5.37 3.67

Cl 7.20%

7.35%

例 9。

500 mg (1.415 mmol) の プロピル  
491.66 mg (1.762 mmol) の N,N-ビス-  
 $\beta$ -プロピルエーテル)-N',O-プロピルホ  
スホル酸エステルジアミドとを用いて 12/6 同様の  
反応を行う。

610 mg の黄色結晶状の固形物を得る。  
融点 239-240°C 収率 61.51%。  
(2-1) 2モル プロピルエーテル + 1モル (N,N-  
ビス-( $\beta$ -プロピルエーテル)-N',O-プロピル  
ホスホル酸エステルジアミド

分析  $C_{47}H_{55}N_4O_{11}P_2Cl_2$  として  
計算値 C 55.24, H 5.81, N 5.78, P 3.03  
Cl 6.93%  
実験値 C 56.14 H 5.25 N 4.85 P 2.98  
55.89 5.22 4.69 2.95  
Cl 9.10%  
8.21%

例 10

650 mg (1.779 mmol) の  $\alpha$ -トリチンと  
491.6 mg (1.762 mmol) の  $N,N$ -ビス-  
 $\beta$ -コルエチル)- $N'$ , $O$ -7-アセトキシ  
エステルジアミドとを反応させる。  
520 mg の 白色結晶状物を得る。収率  
185-190℃ 45.54%  
(1-1) 1.762 mmol の  $N,N$ -ビス-  
( $\beta$ -コルエチル)- $N'$ , $O$ -7-アセトキシ  
エステルジアミド  
分析  $C_{28}H_{36}N_3O_8P_2Cl_2$  として  
計算値 C 52.18, H 5.63, N 6.51 P 4.80,  
Cl 1.10%

-27-

例 12

50 mg (0.156 mmol) の  $\alpha$ -トリチンと  
150 mg (0.337 mmol) の  $N,N$ -ビス-( $\beta$ -  
コルエチル)- $N'$ , $O$ -7-アセトキシ  
エステルジアミドとを反応させる。  
23 mg の 白色結晶状物を得る。収率  
11.5%  
(2-1) 0.337 mmol の  $N,N$ -ビス-  
( $\beta$ -コルエチル)- $N'$ , $O$ -7-アセトキシ  
エステルジアミド  
分析  $C_{45}H_{75}N_4P_2Cl_2O_{11}$  として  
計算値 C 58.76, H 4.93, N 6.09, P 3.36  
Cl 7.70%  
実験値 C 58.52, H 4.79, N 6.00, P 3.11  
Cl 7.98%

例 13

70 mg (0.195 mmol) の  $\alpha$ -トリチンと  
45 mg (0.237 mmol) の  $\alpha$ -トリチンとを  
20 ml の 700 ml/L の 混合液を  
還流冷却器を付したコルビン

-27-

特開昭53-41415 (8)

実験値 C 50.98 H 5.24 N 6.06 P 4.95  
51.67 5.31 6.22%  
Cl 13.10

例 11

700 mg (1.895 mmol) の  $\alpha$ -トリチンと  
566.6 mg (2.03 mmol) の  $N,N$ -ビス-  
( $\beta$ -コルエチル)- $N'$ , $O$ -7-アセトキシ  
エステルジアミドとを反応させる。  
650 mg の 白色結晶状物を得る。収率  
155-160℃ 42.5%  
(2-1) 2.03 mmol の  $N,N$ -ビス-  
( $\beta$ -コルエチル)- $N'$ , $O$ -7-アセトキシ  
エステルジアミド  
分析  $C_{49}H_{63}N_4O_{13}P_2Cl_2$  として  
計算値 C 57.81, H 6.23, N 5.50, P 3.04,  
Cl 6.96%  
実験値 C 58.25, 54.84 H 6.27, 6.16,  
N 5.40, 5.62, P 2.53, 2.51, Cl 7.91,  
57.26%

-28-

中で 2 時間 煮沸する。この水溶液を  
活性炭で脱色し、濾液を濃縮する。濃縮した  
残渣を注ぎ、エーテルで洗う。残渣  
を除去する。90 mg の 白色結晶状物を  
得る。収率 39-41%  
(1-1) 1.895 mmol の  $N,N$ -ビス-  
( $\beta$ -コルエチル)- $N'$ , $O$ -7-アセトキシ  
エステルジアミド  
分析  $C_{29}H_{42}N_3P_2Cl_2O_9$  として  
計算値 C 51.32, H 6.23, N 6.19, P 4.59  
Cl 10.44%  
実験値 C 51.10, H 6.20, N 6.14, P 4.09  
Cl 11.36%

例 15

1000 mg の 5-フルオロウラシル (トリス-  
ドロキシメチル)-アミノメタン塩と  
400 mg の  $L$ -スチロイルリンを  
25 ml の 蒸留水に溶かし、混合液  
を還流冷却器を付したコルビン中で 2 時間

-98-



煮沸し、乾燥した残渣を注意深くエーテルで洗う。

1300mgの白色結晶状の目的物が得られた。融点  $\sim 240^{\circ}\text{C}$  (分解) 収率 理論値に比し 93重量% (添付図面参照)。

分析

分析値

実験値 C 19.85 H 4.34 N 11.43%

CHCl<sub>3</sub> 溶解性

CHCl<sub>3</sub> + 水 溶解性

C 55.04

C 69.71

H 8.15

H 9.85

N 11.72

N 10.86

融点  $275^{\circ}\text{C}$

例 16

700mgのトリドニウムアグストの総アルカロイド (平均含有量 353.67) と 250mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩とを混合し、190mgの黄金粉を添加し、

-31-

白色結晶状の目的物が得られた。収率 理論値に比し 64重量%。

分析

分析値 C 35.57, H 2.88, N 11.04%

CHCl<sub>3</sub>-溶解性 C 59.11, H 4.98, N 4.38%

(融点  $195-197^{\circ}\text{C}$ )

例 19

100mgの7-アミノフル-2-N-メチル-2-ヒドニウムと 250mgの5-フルオロウラシル (トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩とを混合し、340mgの白色の結晶状の目的物が得られた。収率 理論値に比し 97重量%、融点  $205^{\circ}\text{C}$ 。

分析値

実験値 C 21.25, H 2.02, N 11.60%

例 20

750mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩と 1650mgのサリチル酸とを混合し、25mlの水に溶解し、混合物を蒸発

-32-

乾燥した残渣を得た。収率は理論値に比し 20重量%、融点  $185-220^{\circ}\text{C}$ 。

分析

分析値

実験値 C 29.24, H 2.51, N 12.87%

例 17

700mgのトリドニウムアグストと 250mgの5-フルオロウラシル (トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩とを混合し、250mgの炭素結晶状の目的物が得られた。収率 理論値に比し 26.3重量%。

分析

分析値 C 37.99, H 3.31, N 8.01%

CHCl<sub>3</sub> 溶解性 C 56.04, H 4.78, N 3.18

融点  $118-119^{\circ}\text{C}$

例 18

500mgの7-アミノフル-2-N-メチル-2-ヒドニウムと 250mgの5-フルオロウラシル (トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩とを混合し、480mg

-32-

の白色結晶状の目的物が得られた。収率 理論値に比し 64重量%。

850mgの灰色の結晶状の目的物が得られた。収率は理論値に比し 20重量%、融点  $107^{\circ}\text{C}$ 。

A) フロロホルム溶液を蒸発するとより

実験値 C 62.77, H 4.48, N 3.58%

融点  $107^{\circ}\text{C}$

B) 水溶液を蒸発するとより

実験値 C 32.64, H 5.58, N 13.4%

融点  $135^{\circ}\text{C}$ ,  $230^{\circ}\text{C}$

C) フロロホルム溶液を蒸発するとより

実験値 C 36.23, H 5.33, N 11.33%

例 21.

750mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩と 1750mgのサリチル酸とを混合し、25mlの水に溶解し、混合物を蒸発

-33-

特開昭53-41415 (10)

にエーテルとの混合液を還流冷却器を付したコルン中で2時間煮沸して1400gの暗色を結晶性の生成物として処理したものを得る。次の結果が得られる。

A) 700ホルム溶解性生成物

実験値 C 67.1, H 4.74, N 4.02

融点 180°C

B) 水溶性生成物

実験値 C 37.41, H 4.54, N 14.83%

例 22

750 mg の 5-フルオロウリシル(トリス-(ヒドキシメチル)-アミノメタン塩として)と1800 mg の ベルペリン-HCl 塩とを35 ml 無水エーテルとエーテルの混合液を還流冷却器を付したコルン中で2時間煮沸する。乾燥した残渣を注意深くエーテルと700ホルムで繰り返し洗う。

次の結果が得られる。

-35-

1:1 黄色結晶 融点 210-211°C

C 57.54, H 7.12, N 6.71, P 3.6, S 37%

針状 融点 190-192°C, C 54.83,

H 6.98, N 8.74%

例 24

11 ml. 700ホルム中 45 mg の 4-アミノ-

3:1 融点 245-246°C

C 47.98, H 6.57, N 9.08 P 2.82, 23

白色結晶 融点 231-233°C

C 50.17, H 5.54, N 8.44 P 2.85

無色結晶 融点 240-243°C

C 48.22, H 5.33, N 7.91 P 3.25

例 25

12 ml 700ホルム, 150 mg 4-アミノ-, 45 mg 4-アミノ-

融点 240-258°C C 55.01, H 6.85, N

16.28, P 9.03, S 9.47

融点 45-46°C C 45.73, H 6.64, N

19.21, P 12.73

例 26

A) 水溶性生成物

実験値 C 36.77, H 6.68, N 10.78%

融点 116-118°C

B) 不溶解性生成物

実験値 C 53.81, H 4.87, N 3.16%

C) 700ホルム溶解性生成物

実験値 C 36.03, H 6.48, N 11.85%

D) 700ホルム溶解性

実験値 C 48.53, H 7.7, N 7.4%

例 23 ~ 33

上記と同様に反応を行った。以下に

反応条件と生成物を記載する。

比率はエーテルと(元果分不)原料の反応させられたものに7:1の比率である。

例 23

190 mg アニリン, 45 mg 4-アミノ-

20 ml の 700ホルム中。2:1 白色

結晶 融点 197-200°C, C 60.39,

H 7.22, N 4.38%, P 2.49, S 2.16%

-36-

320 mg ナルコチン, 49 mg 4-アミノ-, 10 ml 700ホルム。

融点 225-226°C C 55.34, H 5.69

(7:1) N 9.52, P 4.98, S 5.29

例 27

180 mg ナルコチン, 45 mg 4-アミノ-, 9 ml 700ホルム

融点 116-120°C, C 57.02, H 7.91, N 6.98

P 3.8, S 4.0%

融点 108-120°C, C 56.72, H 7.50, N 5.79

P 3.25,

融点 104-106°C, C 53.40, H 6.82, N 5.61

P 2.65.

例 28

200 mg エーテルとエーテル, 50 mg ナルコチン

キートン (N-{P-[2,4-ジアミノ-6-

7-アミノ-1,2,4-三アミノ-6-

7-アミノ-1,2,4-三アミノ-6-

1,2,4-三アミノ-6-

1,2,4-三アミノ-6-

1,2,4-三アミノ-6-

1,2,4-三アミノ-6-

特開昭53-41415(11)

C 52.27, H 6.70, N 12.22%, 融点147~157℃  
(70℃ホルム可溶性)、

C 48.72, H 6.41, N 10.49%, 融点189~197℃  
(水溶性)、

C 50.77, H 6.24, N 10.56%, 融点147~167℃  
(エーテル可溶性)。

例29.

7リノ700mg、エンドキサノ500mg、70℃ホルム15ml, 1:2

C 53.06, H 6.20, N 7.06%, P 5.3%, Cl 11.67%,  
融点268~270℃。

例30

ナルコチノ360mg、エンドキサノ500mg、70℃ホルム9ml。

C 47.50, H 5.67, N 6.86, P 5.96, Cl 14.51%,  
融点143℃、70℃ホルム可溶性。

C 46.02, H 5.52, N 7.14, P 6.11, Cl 11.02%,  
融点78℃、エーテル可溶性。

例31

ケリドニノHCl 100mg、メトトレキサート50mg。

-39-

併して、未反応の生成物を除去する。この12最終生成物30mgを得た。

分析値。

$C_{92}H_{108}N_{10}P_2O_{26}$  とし

計算値: C 60.32%, H 5.14%, N 7.64%,  
P 3.38%。

実験値: C 61.11%, H 5.92%, N 7.18%,  
P 3.29%。

例35.

ケレリトリノ80mg (0.22 Mmol) ノビシロム40mg (0.12 Mmol) を用いて例31と同様に反応を実施する。この12最終生成物32mgを得た。

$C_{96}H_{100}N_{10}P_2O_{22}$  とし

計算値: C 62.78%, H 5.57%, N 7.74%,  
P 3.42%。

実験値: C 62.15%, H 5.12%, N 7.08%,  
P 3.02%。

例36.

7リノ80mg (0.23 Mmol) ノビシロム

水7ml。3時間煮沸。沉殿を濾別す。

C 59.86, H 5.16, N 5.13%, 融点260~265℃。

例32.

7リノ60mg、ノビシロム45mg、70℃ホルム12ml。42mg 36mg = 純物質の34.3%  
C 44.72, H 6.30, N 17.77, P 14.04, S 12.71%  
融点45~47℃。

例33

7リノ7リノ60mg、ノビシロム45mg、70℃ホルム9ml。42mg 32mg = 純物質の33.7%  
C 45.22, H 6.36, N 17.42%, 融点85~86℃。  
C 57.11, H 6.28, N 10.69%, 融点115~118℃、針状晶。

例34

ケリドニノ0.22 Mmol (80mg) ノビシロム(1,4-ジ-[4,4-(ジエチレン)-ホスファイト]-ビシロム) 0.12 Mmol (40mg) と70℃ホルム12mlに溶かす。この混合物を逐次冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、残分を活性炭でエーテルで洗

-40-

40mg (0.12 Mmol) を用いて例34と同様に反応を進行させる。36mgの最終生成物を得た。

$C_{92}H_{104}N_{10}P_2O_{22}$  とし

計算値: C 62.37%, H 4.85%, N 8.03%, P 3.55%,  
実験値: C 62.34%, H 4.81%, N 8.10%, P 3.21%  
例37.

7リノ7リノ (Ciclidonikar napus L) の全アルカロイド (平均分子量353) 120mg (0.34 Mmol) ノビシロム40mg (0.12 Mmol) を用いて例34に同じ反応を進行させる。27mgの最終生成物を得た。  
計算値: N: 89.33%, P: 30.66%。  
実験値: N: 67.03%, P: 28.92%。

例38.

ケリドニノ0.32 Mmol (120mg) ノビシロム0.18 Mmol (70mg) と70℃ホルム12mlに溶かす。混合物を逐次冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した残分を活性炭でエーテルで洗って、未反応の生成物を除去する。36mgの最終生成物を得た。

特開昭53-41415 (12)

 $C_{92}H_{108}N_{10}P_2S_2O_{24}$  12計算値; C 59.28%, H 5.84%, N 7.51%,  
P 3.32%, S 3.44%.実験値; C 59.02%, H 5.77%, N 7.37%,  
P 3.03%, S 3.31%.

例 39.

ケレトリン (20mg (0.33 Mmol)) アトキニ  
ヒュム 70mg (0.18 Mmol) を用いて例 5 と同様  
に反応を行なう。47mg の最終生成物を得た。 $C_{96}H_{100}N_{10}P_2S_2O_{20}$  12計算値; C 62.16%, H 5.47%, N 7.61%,  
P 3.36%, S 3.48%実験値; C 61.87%, H 5.12%, N 7.34%,  
P 3.04%, S 3.17%.

例 40

シンキナリン (20mg (0.34 Mmol)) アトキニ  
ヒュム 70mg (0.18 Mmol) を用いて例 5 と同様  
に反応を行なう。31mg の最終生成物を得た。 $C_{92}H_{94}N_{10}P_2S_2O_{20}$  12

計算値; C 62.22%, H 4.76%, N 7.88%,

-43-

例 43

ケレトリン (20mg (0.33 Mmol)) アトキニ  
ヒュム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様  
に反応を行なう。42mg の最終生成物  
を得た。 $C_{53}H_{52}N_5PO_{11}$  12計算値; C 65.89%, H 5.42%, N 7.24%, P 3.20%,  
実験値; C 64.71%, H 5.09%, N 6.92%, P 2.96%.

例 44

シンキナリン (20mg (0.34 Mmol)) アトキニ  
ヒュム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様  
に反応を行なう。27mg の最終生成物を得た。 $C_{51}H_{74}N_5PO_{11}$  12計算値; C 62.53%, H 7.73%, N 7.21%, P 3.21%,  
実験値; C 62.17%, H 7.07%, N 7.01%, P 2.99%.

例 45.

コサノウ (*Chelidonium majus* L.) の全アル  
カロイド 170mg (0.48 Mmol) (平均分子量 353) アト  
キニヒュム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様  
に反応を行なう。21mg の最終生成物を得た。

-45-

P 3.48%, S 3.61%

実験値; C 62.02%, H 4.71%, N 7.80%

例 41

コサノウ (*Chelidonium majus* L.) の全  
アルカロイド (平均分子量 353) 160mg (0.45 Mmol)  
アトキニヒュム 70mg を用いて例 5 と同様  
に反応を行なう。25mg の最終生成物を得た。

計算値; N 52.62%, P 23.27%, S 24.09%.

実験値; N 50.16%, P 20.97%, S 21.99%

例 42

ケリトニ 0.32 Mmol アトキニヒュム 96mg  
(0.41 Mmol) をプロピル 12ml 中に溶か  
し、遠流液部付きフラスコ中で 2 時間加熱す。  
得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を  
除去す。乾燥し残渣を注意深くエーテル  
で洗淨し、未反応の生成物を除去す。  
37mg の最終生成物を得た。 $C_{51}H_{51}N_5PO_{11}$  12計算値; C 62.63%, H 5.77%, N 7.16%, P 3.11%,  
実験値; C 62.10%, H 5.69%, N 6.98%, P 2.97%

-44-

計算値; N 69.33%, P 30.66%.

実験値; N 67.49%, P 28.87%.

例 46

ケリトニ 0.107 Mmol (40mg) アトキニ  
ユム (1,2,4-トリアジン 6-アミノ 1-  
ユム) 0.076 Mmol (20mg) をプロピル 12ml に溶か  
し、遠流液部付きフラスコ中で 2 時間加熱  
す。得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤  
を除去す。乾燥し残渣を注意深くエーテル  
で洗淨し、未反応の生成物を除去す。18mg  
最終生成物を得た。 $C_{72}H_{76}N_6O_{20}$  12

計算値; C 64.27%, H 5.69%, N 6.24%.

実験値; C 64.20%, H 5.65%, N 6.10%

他の溶剤、例 21 のアトキニヒュムを用いて反応  
を実施すことはできる。

-102-

-46-

例 47

ケレトリン 40mg (0.114 Mmol) アトリウム  
シコン 20mg (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同  
様に反応を實施する。こうして最終生成物 16mg  
を得た。

分析:

$C_{65}H_{70}N_6O_{17}$  とした

計算値: C: 67.86%, H: 5.31%, N: 6.23%

実験値: C: 67.12%, H: 5.12%, N: 5.98%

例 48

ゲンギナリ 40mg (0.114 Mmol) アトリウム  
シコン 20mg (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に  
反応を實施する。こうして最終生成物 17mg を得た。

$C_{72}H_{53}N_6O_{17}$  とした

計算値: C: 67.57%, H: 4.56%, N: 6.54%

実験値: C: 67.10%, H: 4.49%, N: 6.47%

例 49

クサノオウの全アルボイト (平均分子量 353)  
40mg (0.113 Mmol) アトリウムシコン 20mg (0.086  
Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応させる。こう

-47-

例 51

25.0 mg の  $\beta$ -ロカイベン  $C_{11}H_{16}N_2O_2$ , 45,  
mg 4-アテ-10  $C_6H_{12}N_3PS$ , 10ml の  
クロロホルム。

分析  $3\beta$ -IV  $C_{11}H_{16}N_2O_2$  + 1モル  $C_6H_{12}$   
 $N_3PS = C_{39}H_{54}N_6O_2PS$  とした。  
C, 57.55%, H 7.43%, N 15.48%;  
P 3.80%, S 3.93%

実験値 C 57.48%, H 7.39%, N 15.12%  
P 3.74% S 3.8%

$C 55.86\%$   $H 7.50\%$   $N 13.35\%$

P 1.54%

例 52

180mg スコポラミン HCl  $C_{17}H_{22}BrNO_4$   
45mg 4-アテ-10  $C_6H_{12}N_3PS$ , 12ml  
クロロホルム。分析結果

実験値 C 37.26, H 5.05, N 5.81,  
P 3.15.

例 53

9mg (0.036 Mmol) エリゴナジン。

-49-

特開昭53-41415 (13)

12最終生成物 18mg を得た。

分析:

計算値: N: 6.51%

実験値: N: 6.12%

以下に実施例 2-13、並びにその実施例 2。  
反応成分及び分析結果を示す。

例 50

ナルテイン  $C_{22}H_{27}NO_8$  150mg

アテ-10  $C_6H_{12}N_3PS$  45mg

クロロホルム 12mg

3モル  $C_{22}H_{27}NO_8 \cdot 3H_2O$  + 1モル  $C_6H_{12}N_3PS$   
 $= C_{75}H_{111}N_6O_{23}PS$  とした。

計算値: C: 53.37%, H: 6.62%, N: 4.97%,  
P: 1.83%, S: 1.89%

実験値

C	H	N	P	S
53.78%	5.70%	4.00%	2.35%	2.7%
53.31%	6.60%	4.81%	1.57%	
57.39%	5.88%	3.78%	3.49%	

-48-

15 ml (0.079 Mmol) 4-アテ-10。  
例 1 と同様に反応を行う。溶剤は  
12ml のクロロホルムを用いる。

分析結果

実験値

C 70.21, H 5.67, N 13.64

例 53-(b)

7mg (0.021 Mmol) の  $\alpha$ -4060P,

15mg (0.079 Mmol) の 4-アテ-10。

を原料として溶剤としてクロロホルムを  
使用し例 1 と同様に反応を行う。  
黄白色の生成物が得られる。

実験値 C 56.17, H 5.52,  
N 10.98%

例 54

7mg (0.006 Mmol) ケリジメリタ,

15mg (0.079 Mmol) の 4-アテ-10 を

用いて例 1 と同様に反応を行う。所  
得の溶剤としてクロロホルムを使用する。  
分析結果

-50-

分析値

C 66.18, H 4.54, N 6.83 %

例 55

200 mg (1.029 mmol) のカフエイル  
45 mg (0.237 mmol) の4オホスホル  
酸トリエチレンイミドを7mLの  
クロホルム中で4時間煮沸する。  
得られた混合物を活性炭で脱色し  
溶媒を蒸発する。残渣をエーテル  
で洗い白色結晶として4オホスホル  
酸トリ-(N-カフエイルエチルアミド)  
190 mg を得る。融点 110-  
112°C, 215~216°C カフエイル:  
4オホスホル酸トリエチレンイミド=3:1。

分析 C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>15</sub>P<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

計算値 C 46.68, H 5.48, N 27.22,  
P 4.09, S 4.15,

実験値 C 47.37, H 5.44, N 27.25  
P 4.02, S 4.15

例 56

-51-

イミドを5mLのベンゾール中で2時間  
煮沸する。得られた混合物を活  
性炭で脱色し溶媒を蒸発する。  
残渣をエーテルで洗い2mgの  
4オホスホル酸-ジ-(エチレンイミド)-  
N-コブチルエチレンイミドが淡  
灰色生成物として得られる。融点 44-  
45°C

コブチル: 4オホスホル酸トリエチ  
レンイミド = 1:1

分析 C<sub>25</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>P<sub>3</sub>O<sub>6</sub> とし

計算値 C 57.02, H 5.16, N  
10.64, P 5.88, S 6.08.

実験値 C 55.94, H 5.12, N 11.10  
P 5.89, S 6.10

例 58

200 mg のトリブチルホスフィン  
の混合物を2ヶ月間放置、固形  
物をエーテルから再結晶する。融点  
115-120°C

-53-

特開昭53-41415 (19)

100 mg (0.164 mmol) のセルビニル  
90 mg (0.475 mmol) の4オホスホル  
酸トリエチレンイミドとを5mLの  
クロホルム中で2時間煮沸する。  
得られた混合物を活性炭で脱色  
溶媒を蒸発する。残渣をエーテル  
で洗いベンゾールで再結晶する。融  
点 110-120°C, セルビニル:  
4オホスホル酸トリエチレンイミド 2:1  
融点 110-120°C

分析結果 C<sub>72</sub>H<sub>92</sub>N<sub>7</sub>P<sub>5</sub>O<sub>18</sub>  
とす

計算値 C 61.48, H 6.59, N 6.97,  
P 2.2, S 2.27

実験値 C 59.89, H 6.62, N 6.82,  
P 2.21, S 2.26

例 57

14 mg (0.041 mmol) のコブチル  
融点 300°C) と 45 mg (0.237  
mmol) の4オホスホル酸トリエチレン

-52-

分析結果

実験値 C 29.75, H 4.41, N 1.69  
例 59

100 mg のトリブチルホスフィン  
の混合物を2ヶ月間放置する。  
融点 60~62°C の固形物を  
得る。融点 60~62°C  
実験値 C 18.12, H 4.24, N  
1.01.

場合により同様の作用を有するアル  
カロイド化合物は、その他が単に発熱  
又は別の薬理作用を有する化合物と  
区別され、之を生成物を薬  
薬として使用出来る場合にはその名が  
与えられる。

アルカロイドとしては下記のものがある。  
示す。

ビスベンジルイソヒリソ-アルカロイド、アホ  
イン-ベンジルイソヒリソ-アルカロイド、

-54-

-104-

イボカ<sup>1</sup>-アルカロイト<sup>2</sup>, イントール-インドリン-  
アルカロイト<sup>3</sup>, トロホロン-アルカロイト<sup>4</sup>, イン  
キノリン-アルカロイト<sup>5</sup>, イントール-イソキノ  
リン-アルカロイト<sup>6</sup>, イントール-アルカロイト<sup>7</sup>,  
キノリン-インドリジリン-アルカロイト<sup>8</sup>, ヒロ  
リン-アルカロイト<sup>9</sup>, ヒロリジジン-アルカロ  
イト<sup>10</sup>, アクリジン-アルカロイト<sup>11</sup>, フェナント  
ロインドリジジン-アルカロイト<sup>12</sup>, イミダゾ  
ール-アルカロイト<sup>13</sup>, キノリジジン-アルカ  
ロイト<sup>14</sup>, キナゾロン-アルカロイト<sup>15</sup>, テンザ  
セ<sup>16</sup> ヒン<sup>17</sup>-アルカロイト<sup>18</sup>, ステロイド<sup>19</sup>-アルカ  
ロイト<sup>20</sup>, 脂肪酸<sup>21</sup> アミノ酸<sup>22</sup> 及び  
その他のアルカロイト<sup>23</sup>。

例 60.

20mg ビンカ ヒイロ プラスチンサルフェ-  
(ビンプラスチンサルフェ-ム) 又 21" 45  
mg の 4オホスホル 酸アミト (4オホ  
ーバ) を 7 ml (の 1000 ホル) に 溶  
かした 混合物を 還流 冷却 釜を 有  
する コルベン 中に 2 時間 煮沸 した。

次にて 混合物を 熱湯で洗う。  
 2. 水に 完全に 溶解する。  
 乾燥した 残渣を 注意深く エーテル  
 で、次にて アンソール と 12 ml の  
 エーテル で 洗う。この 残渣を 1 ml の  
 2. 水に 完全に 溶解する。エーテルで 洗う。  
 3. 加えて 結晶を 析出させる。この 結  
 晶を ろ過し アンソール と エーテル  
 で 注意深く 洗う。こうして 12 mg  
 の 白色 結晶性 固体物を 得る。  
 収率 18.48 重量% 320-330℃  
 で 着色 と 分析 が始まる

融出点  $24.5 \sim 25.0^{\circ}\text{C}$

分析結果  $C_{52}H_{74}N_7O_{14}P_{5.2}$   
L2

計算値  $C 55.8, H 6.66, N 8.76,$   
 $P 2.76$

実験値 C 55, 11, H 6, 51, N 8, 76  
P 2, 74

1. エルの ビンカは、コ ガラス4/を m-

- 56 -

五ルヲ千オホスル酸アルトモ反応ナセ  
( $n=1, 2, 3, 4$ ) ベンゾールから画  
析出来セリ。融点  $155-156^{\circ}\text{C}$ .

## 分析結果

實驗值 C 58.36, H 6.62, N 7.37  
值 61

170mg のクレン、と 45mg の 4-オキニチル  
酸アセトとを 12ml の 700 ホルム  
に溶かし、混合物を還流冷却器を  
付けたコルベン中で 2 時間煮沸す。  
次に混合物を活性炭で脱色し沸  
時を過ぎ、溶剤を飛ばす。乾燥した  
残りを注意深くエーテルを洗い、未  
反応の 4-オキニチルを除去する。エーテル  
傾斜し、残渣を溶かし、結晶す  
る（再結晶）

22 mg 9 个オホスホル酸-トリ-(N-  
クリル)-エチルアミドの白色微結  
晶 所収と 12.2 g, 42 年 19.13  
重量% 所収と 165-172°C

ハルソーレは、建築家である。

分析結果  $C_{114}H_{121}N_9O_8PS_4Cl_2$

計算他 C 69.36, H 6.38. ~ 6.38  
P 1.57, S 1.62%

实验值 C 68.96, H 6.34, N 6.27  
P 1.79, S 1.63%

7 口 田 木 ル ム 港 解 岸 陽 貞 220-231  
 實 馬 食 位 C 64, 28, H 615, M 6, 77  
 . P 2.39, S 2, 41, CE 1, 30%  
 2.42

正-710溶解性 溶解度 255-262

實驗值  $C 56.22, H 6.31, N 10.63$

X91-N + 712-12 溶解 温度 256-260℃

實驗值 C 56.59, H 5.77 N 7.48

不溶性好 熔点 260-275°C

實驗值 C 57.27, H 5.83, N 7.74%

PIU-IL 溶解 融臭

実験値 C 54.07 H 5.54 N 6.91

P 3.47, S 3.36 ce 1.73%

3.35

例 1211171: 2.112

700ホルム溶解性生成物

実験値は C 56.04, H 4.78, N

3.18% であり

例 1211181: 2.112

700ホルム溶解性生成物

実験値は C 59.11, H 4.98, N

4.38% であり

特開昭53-41415 (16)

#### 4. 図面と簡単な説明

添付図面は 実施例15 に示した

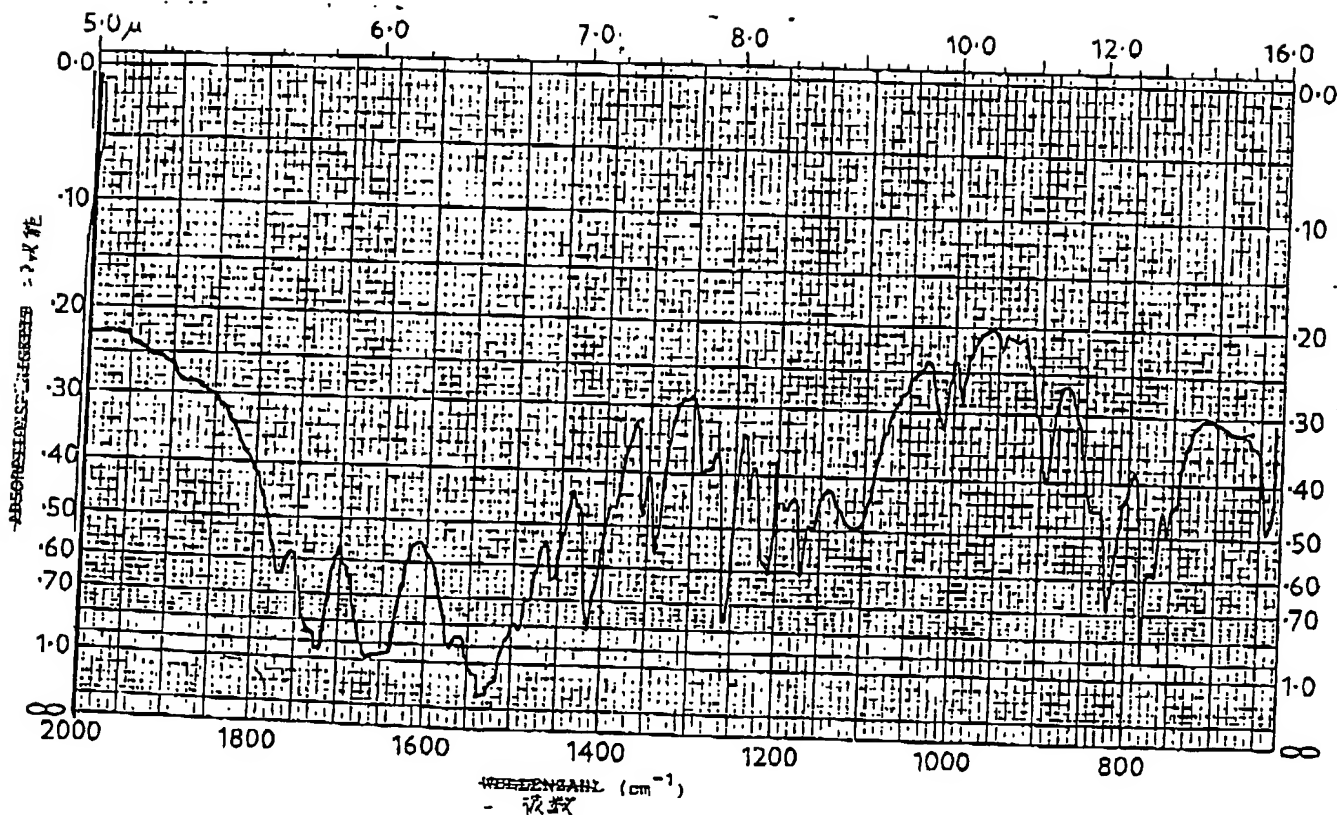
生成物の物理化学性質を示す説明

図である。

代理人 弁理士 石川 正

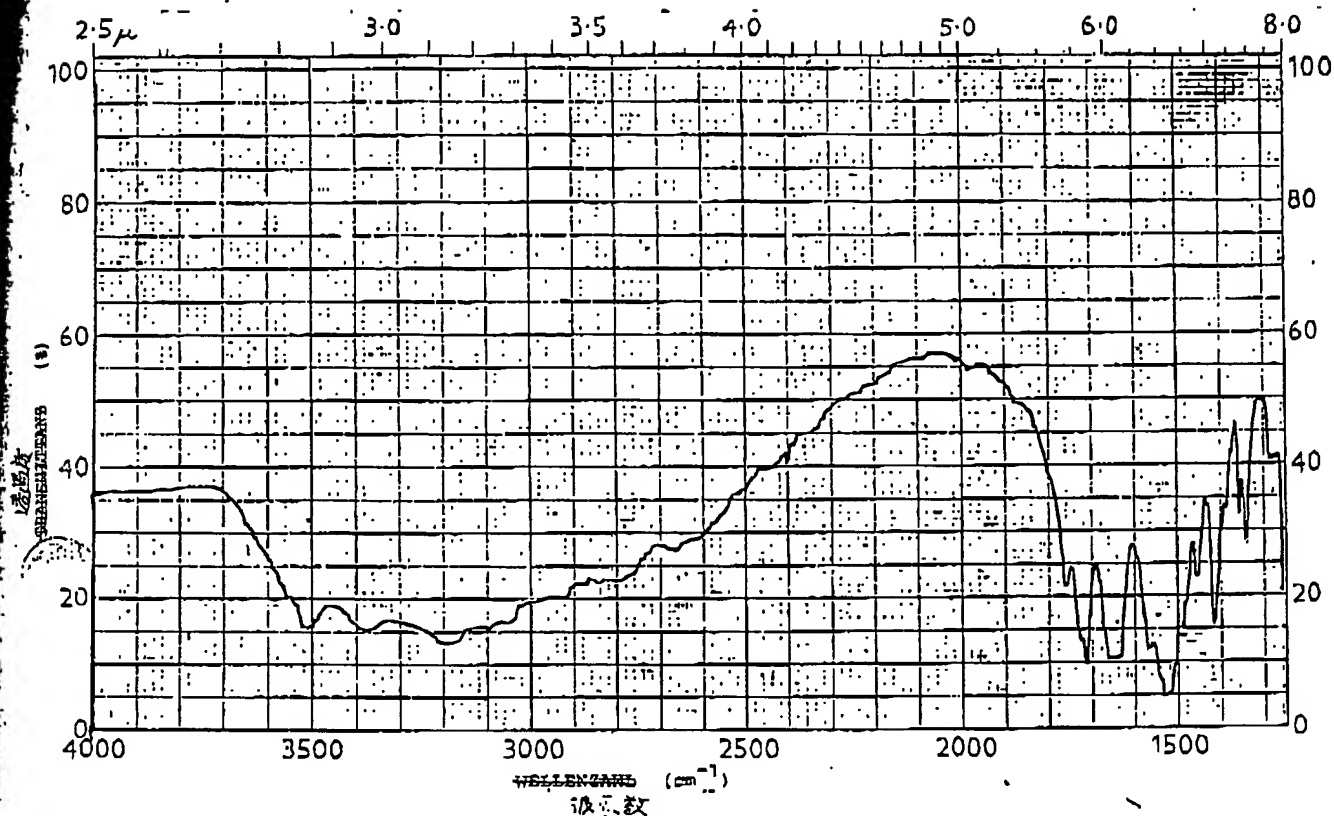
外 1号

-59-





特開753-41415 (17)



## 手続補正書

昭和52年9月25日

特許庁長官 藤谷 健二 殿

## 1. 事件の提示

昭和52年特許願第76425号

## 2. 発明の名称

新規制癌剤の製法

## 3. 特許出願人

住所 オーストリア国1160ウィーン、アムネト  
ガッセ70/6

氏名 ベンリイ、ノビスキー

## 4. 代理人

住所 〒150  
東京都渋谷区神宮前2-2-39

氏名 弁護士(6334) 砂川 五

住所 同 所

氏名 弁護士(6403) 砂川 真

## 5. 補正命令の日付

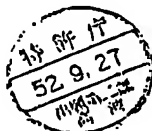
自 発

## 6. 補正の対決

明細書全文

## 7. 補正の内容

別紙のとおり



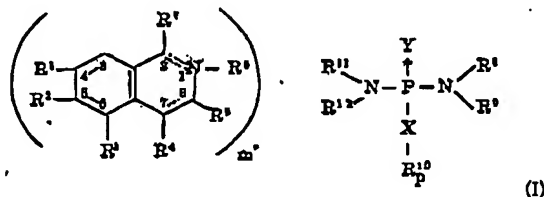
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

アルカロイドの異性体及び新規制癌剤の製法

## 2. 特許請求の範囲







(1) 一般式 (I);



〔式中  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ独立に水素又はメトキシ基を置き、その際  $R^1$  と  $R^2$  又は  $R^2$  と  $R^3$  は一様にメチレンジオキシ基を置き換えてもよく、 $R^4$  及び  $R^5$  はこれらが結合している炭素原子と共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフェニル基又はナフチル基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシ又はジメチルアミルで置換されてよく、その際  $R^6$  は H 又は  $=O$  又は

特開昭53-41415 (18)

CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-鎖を介して結合した同じ環系を表わし、R<sup>1</sup>はCH<sub>2</sub>を表わし、1, 2位及び/又は7, 8位に二重結合が存在してよく、またR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、これらが結合している炭素原子及び環系原子と共に、場合により一部分脱水素されたベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジメチル基で置換されていてよく、その際C-N-結合は1, 2-位には存在しなくてよく、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は水素を表わし、R<sup>3</sup>+R<sup>4</sup>及びR<sup>11</sup>+R<sup>12</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表わし、Y=O、Y=N及びY=Sの場合、R<sup>5</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表わす。

し、Y=S、X=N、n=2の場合、R<sup>5</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、、、又は(-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、、又はを表わし、Y=S、X=O、n=1の


- 2 -


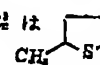
拮抗剤及び抗生物質並びにその他の医薬含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる塩に変え、その際塩基チオ磷酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンジアミド)-N-ヘルペリノール-エチルアミド及び縮合イソキノリン系-アルカロイドのN, N', N''-トリエチレンジアミド誘導体はクサノオウから抽出されていることを特徴とする新規制癌剤の製法。

(3) アルカロイドとして、コプタシン、ステロビン、ベルベリン、プロトピン、アロククリプトビン、スバルアイン、コリサミン、クリジメリン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒドロキシサンギナリン、グリドニン、ホモグリドニン、メトキシグリドニン、クレリスリン、ケリルテン、ワインブラステン、コルヒチン、コルヒネイン、デスアセチル-N-メチルコルヒネインのうちの1種を使用する特許請求の範囲第2項記載の製法。

(4) 他の制癌剤として、

- 4 -

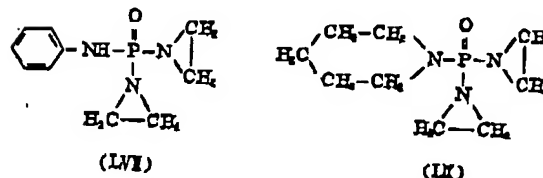
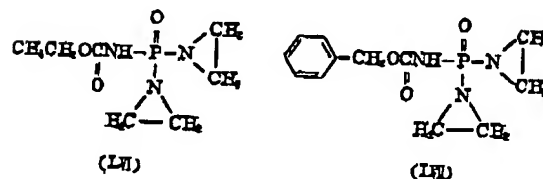
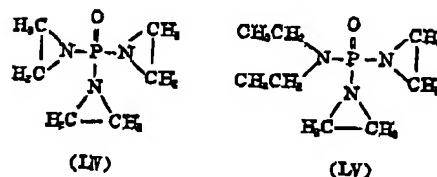
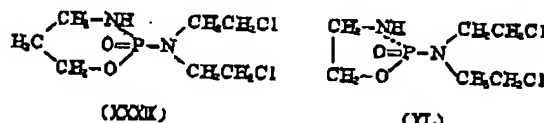
場合、R<sup>1</sup>は-O-P(=O)(N)-Nを表わし、Y=O、

X=N、n=1の場合、R<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>--を表わし、Y=O、X=N、n=2の場合、R<sup>5</sup>はを表わし、Y=O、X=O、n=1の場合、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表わし、R<sup>11</sup>は水素を表わし、R<sup>10</sup>+R<sup>12</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表わし、Y=S、X=N、

p=1の場合、R<sup>3</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表わす。但しチオ磷酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンジアミド)-N-ベルベリノール-エチルアミド並びに縮合イソキノリン系アルカロイドのN, N', N''-トリエチレンジアミド誘導体はクサノオウから抽出されている]のアルカロイドの誘導体及びその、薬理学的に許容しうる酸との塩。

(2) 場合により自体制癌作用を有していてもよいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝

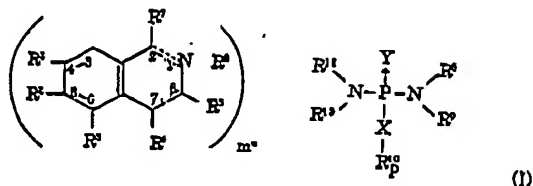
- 3 -



- 5 -



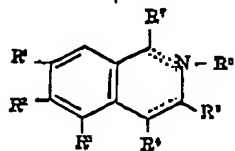
(6) 一般式 (I) ;



〔式中  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ独立に水素又はメトキシ基を被置き、その際  $R^1$  と  $R^2$  又は  $R^2$  と  $R^3$  は一類にメチレンジオキシ基を被置してもよく、 $R^4$  及び  $R^5$  はこれらが結合している炭素原子と共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフェニル基又はナフチル基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシル又はジオキシメチルで置換されていてよく、その際  $R^6$  は  $H$  又は  $O$  又は  $CH_3-CO-CH_3$  一類を介して結合した同じ環系を被置き、 $R^8$  は  $CH_3$  を被置き、1, 2 位及び/又は 7, 8 位に二重結合が存在していてよく、また  $R^7$  及び  $R^8$  は、これらが結合している炭素原子及び炭素原子と共に、場合により一部分脱水素されたベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これ

- 10 -

は  $-CO-C_6H_5$  を被置き、 $Y=O$ 、 $X=N$ 、 $n=2$  の場合、 $R_1^0$  は を被置き、 $Y=O$ 、 $X=O$ 、 $n=1$  の場合、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  を被置き、 $R^{10}$  は水素を被置き、 $R^{10} + R^{11}$  は  $-CH_2-CH_2-$  又は  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  を被置き、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、 $p=1$  の場合、 $R^3$  は  $-CH_2-CH_2-$  を被置き、但しチオ酢酸-トリ-( $N$ -サンギナリノール)-エチルアミド、チオ酢酸-ジ-(エチレンジアミド)- $N$ -ベルベリノール-エチルアミド並びに縮合イソキノリン系アルカロイドの  $N$ 、 $N'$ 、 $N''$ -トリエチレンジオ酢酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている〕のアルカロイドの誘導体及びその、薬理学的に許容しうる酸との塩を製造するため、一般式 (II)

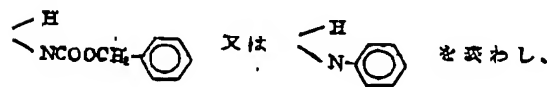
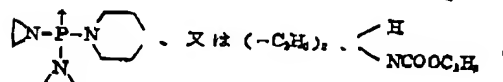


- 12 -

特開昭53-41415 (20)

らの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際  $C-N$  結合は 1, 2-位には存在しなくてよく、 $R^4$  及び  $R^5$  は水素を被置き、 $R^6 + R^7$  及び  $R^{10} + R^{11}$  は  $-CH_2-CH_2-$  を被置き、 $Y=S$ 、 $X=N$  及び  $p=2$  の場合、 $R_1^0$  は  $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$  又は  $-CH_2-CH_2-N-CH_2-CH_2-$  を被置き、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、

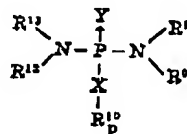
$n=2$  の場合、 $R_1^0$  は  $-CH_2-CH_2-$ 、、、



$Y=S$ 、 $X=O$ 、 $n=1$  の場合、 $R^1$  は を被置き、 $Y=O$ 、 $X=N$ 、 $n=1$  の場合、 $R^1$

- 11 -

〔式中  $R^1 \sim R^2$  は前記のものを変え〕のアルカロイド又はその塩を一般式：



〔式中  $X$ 、 $Y$ 、 $p$  及び  $R^1 \sim R^{12}$  は前記のものを変え〕の化合物と反応させ、反応生成物を場合により塩に変える特許請求の範囲第 1 項〜第 3 項の 1 に記載の製法。

## 3 発明の詳細な説明

本発明は、新規制癌剤及びその製法に関する。

新規化合物は、変異原性物質及び有癌生物防除剤としても使用できる。

遊離塩基の形の特定のアルカロイドのチオ酢酸エステルは、既に公知である。この種の公知誘導体の例は、クサノオウからのチオ酢酸-ジ-(エチレンジアミド)- $N$ -ベルベリノール-エチルアミド、チオ酢酸-トリ-( $N$ -サンギナリノール-

- 110 -

- 13 -

γ-エチルアミド及び結合イソキノリン系の全アルカロイドのチオリン酸アミド誘導体である。

これらの化合物はすべて、制細胞作用を有する。しかしこれらは水に極めて難溶性であり、薬学的に应用するため有機溶剤に溶解しなければならないという欠点を有する。これらを溶解するには、水1.5部、分子量400のポリエチレングリコール1.5部及びジメチルスルホキシド2部の溶剤混合物が特に適当であることが実験された。特に、注射用溶液を調製するため溶剤として水を使用することは、常に同じ目的で有機溶剤を使用するより好ましいことは別としても、特にジメチルスルホキシドは毒性を示すので、製剤の目的に使用するには適当でない。ところで意外にも、前記有効成分を生理学的に許容しうる酸で塩に替え、該有効成分をその制細胞作用を失わず、また好ましくない副作用を起さず、水に易溶性の形に換えうることが判った。

更に、ほとんどすべてのアルカロイドは、常用の制癌剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤等と

特開昭53-41415 (21)

反応させると、出諸物質より高い治療効果及びそれより著しく少ない中毒作用を有する、特定の化合物になることが判った。

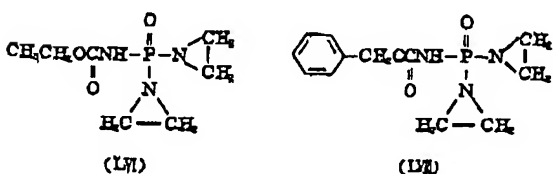
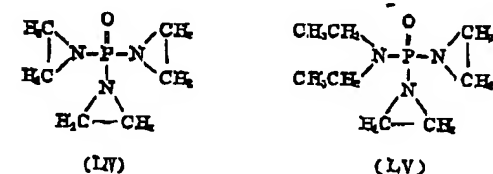
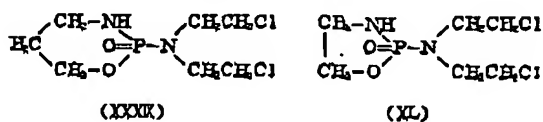
従つて、本発明の対象は新規制癌剤の製法であつて、場合により自体制癌作用を有していてもよいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びにその他の医薬含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製剤に使用しうる塩に換え、その際塩基チオリン酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオリン酸-ジ-(エチレンイミド)-N-ベルベリノール-エチルアミド及び結合イソキノリン系-アルカロイドのN, N', N''-トリエチレンチオリン酸アミド誘導体はクサノオワから抽出されていることを特徴とする。

アルカロイド成分としては、コプチシン、スチロピン、ベルベリン、プロトピン、フロクリプトピン、スバルタイン、コリサミン、クリジメタン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒド

- 14 -

ロキシサンギナリン、クリドニン、ホモクリドニン、メトキシクリドニン、ケレリスリン、クリルチン、ウインプラスチン、コルヒチン、コルヒエン、デスアセチル-N-メチル-コルヒエンが特に適当であることが判明した。

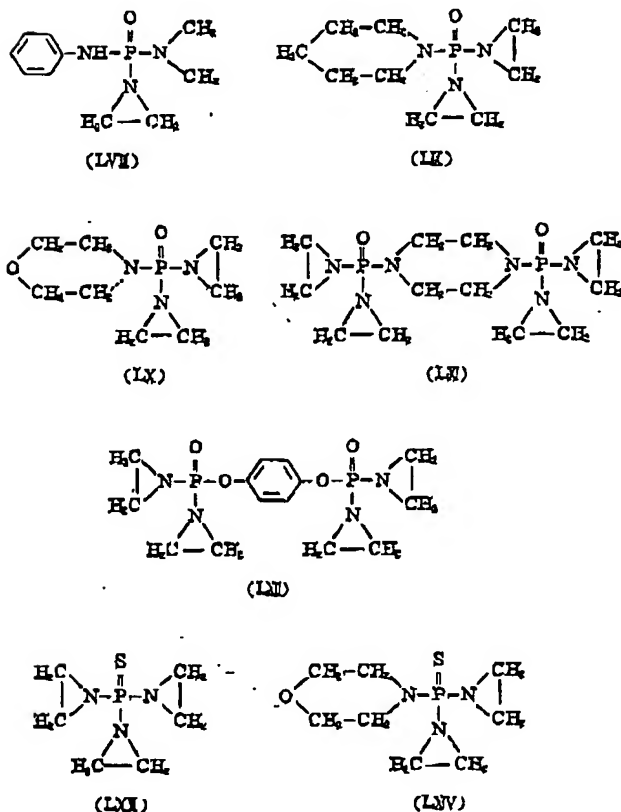
本発明の反応に使用する制癌剤としては、特に下記のものに該当する；



- 16 -

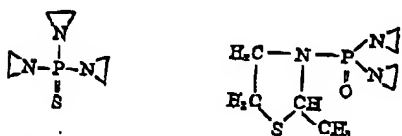
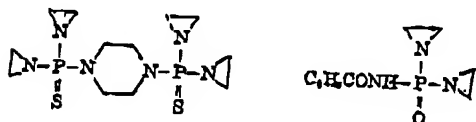
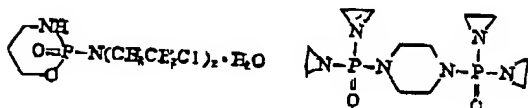
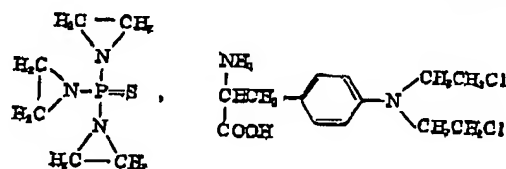
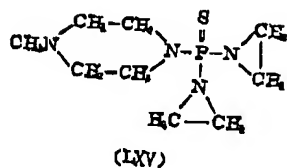
-111-

- 15 -



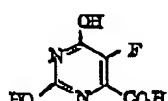
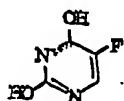
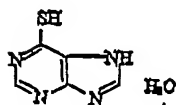
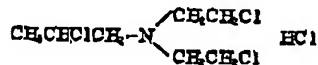
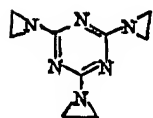
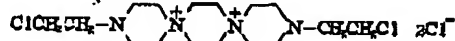
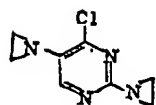
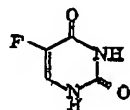
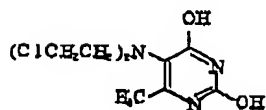
- 17 -

特開昭53-41415(2)



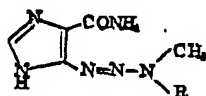
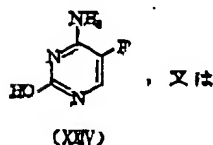
塩素ロスト (Stickstofflost)、シクロホスファミ  
F、トリアムシコン、クロラムブシル、ブサル  
ア、

- 18 -



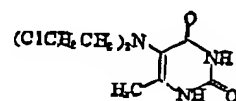
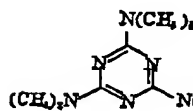
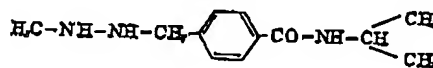
(XII)

(XXI)



- 20 -

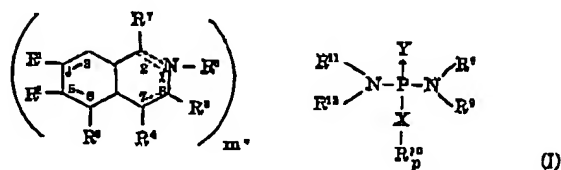
サイトミン、マンニトール-塩素ロスト、アメ  
ブタリン、6-メルカプト-ブリン、5-フルオ  
ロウツシル、シトシン-アラビノシド、グインカ  
ロイコプラスチン、グインクリスチン、ボドフィ  
リン、アクトノマイシンC、アクトノマイシンD、  
ミトマイシン、マイトマイシンC、アドリアマ  
イシン、プレオマイシン、アスパラギナーゼ、イ  
ベンズメチシン (Ibenzmethyein)、



- 19 -

(式中RはH又はCH<sub>3</sub>を替わす)。

本発明は、また、一般式(I)；

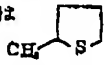


〔式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立に水素又は  
メトキシ基を替わし、その際R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>又はR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>  
は一結にメチレンジオキシ基を替わしてもよく、  
R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、これらが結合している炭素原子と  
共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフ  
エニル基又はナフチル基を形成し、これらはメト  
キシ、ヒドロキシ又はジオキシメチルで置換され  
ていてよく、その際R<sup>1</sup>はH又は=O又は  
CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>3</sub>- 鎖を介して結合した同じ環系を替  
わし、R<sup>6</sup>はCH<sub>3</sub>を替わし、1、2位及び/又は  
7、8位に二重結合が存在していてよく、またR<sup>7</sup>  
及びR<sup>8</sup>は、これらが結合している炭素原子及び炭  
素原子と共に、場合により一部分脱水素されたベ

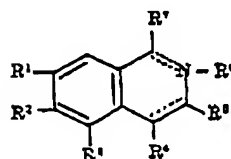
- 112 -

- 21 -

特開昭53-41415 (25)

= O, X = N, n = 2 の場合、R<sub>2</sub> は  を


変わし、Y = O, X = O, n = 1 の場合、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl を変わし、R<sup>11</sup> は水素を變わし、R<sup>12</sup> + R<sup>13</sup> は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を變わし、Y = S, X = N, p = 1 の場合、R<sup>3</sup> は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を變わす。但しチオ隣酸-トリ- (N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ隣酸-ジ- (エチレンジアミド)-N-ペルベリノール-エチルアミド並びに結合イソキノリン系アルカロイドの N, N', N''-トリエチレンジアミド誘導体はクサノオウから抽出されている] で示されるアルカロイドの新規誘導体及びその、薬理学的に許容しうる酸との塩を製法に関し、一般式 (II)

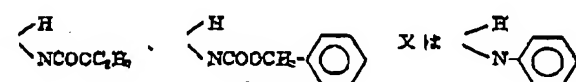
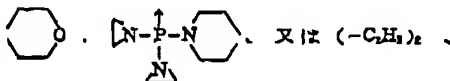


(II)

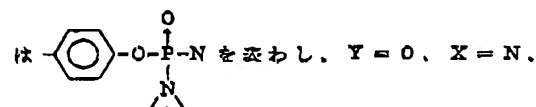
ンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際 C-N-結合は 1, 8-位には存在しなくてよく、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は水素を變わし、R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> 及び R<sup>11</sup> + R<sup>12</sup> は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を變わし、Y = S, X = N 及び p = 2 の場合、R<sub>2</sub> は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を變わし、Y = S,




X = N, n = 2 の場合、R<sub>2</sub> は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, ,



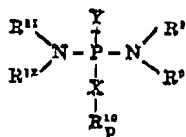
を變わし、Y = S, X = O, n = 1 の場合、R<sup>1</sup>



n = 1 の場合、R<sup>3</sup> は -CO- を變わし、Y =

- 22 -

[式中 R<sup>1</sup> - R<sup>7</sup> は前記のものを變わす] で示されるアルカロイド又はその塩を一般式:



[式中 X, Y, p 及び R<sup>1</sup> - R<sup>13</sup> は前記のものを變わす] の化合物と反応させ、反応生成物を場合により塩に変えることを特徴とする。

造塩は、実際には、自体充分水溶性であつて、従つて充分水溶性の塩を生ずる生理学的に無害の酸を用いて実施することができる。経済的理由から、塩酸を使用し、それにより相応する塩酸塩を生ずるのが有利である。

本発明により得られる新規アルカロイド-チオ隣酸アミド-塩は、制細胞作用及び従つて薬理作用の点で対応する塩基とは異なることがない。しかし、本発明による化合物は、その著しく良好な水溶性のため容易にかつ正確に計量でき、従来必ず使用された有機溶剤に基づく有害な副作用を

- 24 -

生じない。

式 (II) のアルカロイド塩としては、ペルベリン、サンギナリンの塩、特に塩酸塩、並びにクサノオウのアルカロイドの塩が該当する。

本発明方法は、アルカロイド塩を制細胞剤と、好ましくは溶剤又は溶剤混合物中で、高めた温度で反応させることによつて実施させる。しかしまずアルカロイド塩基をチオ隣酸アミドと反応させ、その後反応生成物を塩に変えることもできる。制細胞剤とアルカロイドとの化合物を有機溶剤中でその都度所望の酸と反応させるのが有利であり、その際造塩後、その都度の塩を沈澱させるか、又は水或いは陸水溶液と振盪することによつて水溶液中に抽出することが出来る。

次に、実施例に基づいて本発明を詳述するが、本発明はこれに限定されるものではない。

例 1

160 ㎎ (0.453 mmol) のグリドニン (2-メチル-3'-ヒドロキシ-7, 8, 8', 7'-ビス-メチレンジオキセ-1, 2, 5, 4, 5', 4'-

- 25 -

特開昭53-41415 (24)

ヘキサヒドロ-(ナフト-1', 2': 3, 4-インキノリン)) (融点135℃)と1200mg(0.634mmol)のチオ酢酸アミドとを65mlのベンゼンに溶かし、この溶液を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤を除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。黄色結晶物として500mgのチオ酢酸トリ-(N-ケリドニノール)-エチルアミドがえられる。収率17.86重量%(対理論値)融点は121-123℃。

(3モルのケリドニン+1モルのチオ酢酸アミド)

分析値  $C_{20}H_{21}N_3O_3$  PSとして

計算値 S2.48, P2.07, N6.44 H5.79  
C60.82%

実験値 C61.14, 61.38; H5.76, 5.77  
N5.94, 5.83; S2.39, 1.80;  
P2.40, 2.29%

例2

- 26 -

500mg(0.15mmol)のコブチジンと900mg(0.48mmol)のチオ酢酸アミドとを70ml無水ジオキサン中で還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸した。えられた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を10mmHgの真空中でとばす。乾燥残渣をエーテルとクロロホルムとで洗い87mgのチオ酢酸-ジ-(エチレンジイミド)-N-ベルベリノールエチルアミドが白色の結晶形で得られる。収率理論値に対し22.5%。

分析値  $C_{22}H_{27}N_3O_3$  PSとして

計算値 C67.02, H5.16, N10.64,  
P5.88, S6.08%

実験値 C66.98, H5.11, N10.37,  
P5.64, S6.00%

例4

3000mg(0.709mmol)のL-スバルタインと1080mg(0.585mmol)のチオ酢酸アミドとをベンゼン21ml中で還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。溶剤をとばし乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料をのぞく。

950mg(2.6mmol)のケレトリリンと1200mg(0.634mmol)のチオ酢酸アミドとを50mlのクロロホルムにとかし、この混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。500mgのチオ酢酸-トリ-(N-ケレリトリノール)-エチルアミドが褐色の固体としてえられる。収率理論値に対し28.04重量%、融点65-75℃

3モルのケレトリリン+1モルのチオ酢酸アミド  
分析値  $C_{29}H_{40}N_4O_3$  PSとして

計算値 C64.48, H5.40, N6.34, P2.41,  
S2.49%

実験値 C64.92, 63.17; H5.37, 5.35;  
N6.22, 5.69; P2.37, 2.49,  
S2.35, 2.10%

エーテル中再結晶、融点75-79(3:1)

実験値 C62.69; N5.67, N6.88

例3

- 27 -

く。200mgの黄色樹脂状物が得られる。理論値に対し4:94重量%の収率である。

1モルのL-スバルタイン+2モルのチオ酢酸アミド

分析値

実験値 C40.89, H6.51, N9.99,  
S9.66%

例5

3000mg(0.709mmol)のL-スバルタインと5000mg(1.791mmol)のN,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-プロピレン酢酸エステルジアミドとを65mlクロロホルム中、還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣をエーテルで注意深く洗い、未反応の原料をのぞく。280mgの白色固形物がえられる。理論値に対し収率36重量%。

1モルのL-スバルタイン+2モル(N,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-プロピレン-酢酸エステルジアミド)。

- 28 -

-114-

- 29 -



## 分析値

実験値 C 38.29 , 38.24 , H 7.01 , 7.01  
N 8.76 , 8.74 ; P 8.41 , 8.52%

メタノール溶解性生成物の融点 57℃.

## 例 6

ケリドニウムマジスの遊離鹼アルカロイド(平均分子量 363.67) の 1g と 1g の N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミドとを 50cc のクロロホルムにとかし逐次冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。えられた生成物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。300 呎の淡褐色の固形目的物がえられる。収率 15 重量%

融点 80 ~ 85℃

156 ~ 160℃

(1-1) 1モルのケリドニウムマジスの総アルカロイド + 1モルの (N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミド

- 30 -

C 50.3 , H 5.12 , N 5.47 , P 4.72  
Cl 13.8%

## 例 8

2580 呎 (7.30 mmol) のケリドニンと  
1850 呎 (5.35 mmol) N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミドとを用いて例 6 同様の反応を行う。  
2500 呎の白色結晶状の目的物がえられる。融点 270 ~ 274℃ 収率 88.69 重量%。

(1-1) 1モルのケリドニン + 1モルの (N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミド

分析 C<sub>47</sub>H<sub>74</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>PCl<sub>2</sub> として

計算値 C 49.85 , H 5.98 , N 6.45 ,  
P 4.76 , Cl 10.90%

実験値 C 50.72 , H 5.31 , N 5.41 , P 3.81 ,  
80.21 , 5.24 , 5.37 , 3.67 ,  
Cl 7.20%  
7.35%

## 例 9

- 32 -

特開昭53-41415 (25)

## 分析

計算値 N 6.64 , P 4.89 , Cl 11.20%

実験値 C 48.70 , 48.46 , H 5.34 , 5.38 ;  
N 5.71 , 5.74 ; P 3.95 , Cl 10.06%

## 例 7

2500 呎 (7.15 mmol) . サンギナリン (融点 267℃) と 3230 呎 (11.87 mmol) の N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミドを用いて例 6 同様の反応を行う。褐色固形の目的物 1000 呎がえられる。融点 274 ~ 276℃ 収率 33.74 重量%。

(1-1) 1モルのサンギナリン + 1モルの (N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミド

分析 C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>PCl<sub>2</sub> として

計算値 C 51.60 , H 5.13 , N 6.69 , P 4.93 ,  
Cl 11.29%

実験値 C 50.1 , H 5.10 , N 6.51 , P 4.81 ,  
Cl 11.4, 2%

- 31 -

500 呎 (1.415 mmol) のプロトピンと  
491.66 呎 (1.752 mmol) の N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミドとを用いる例 6 同様の反応を行う。

610 呎の白色結晶状目的物がえられる。融点 239 ~ 240℃ 収率 61.513%。

(2-1) 2モルのプロトピン + 1モルの (N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミド

分析 C<sub>47</sub>H<sub>74</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>PCl<sub>2</sub> として

計算値 C 55.24 , H 5.81 , N 5.48 , P 3.03  
Cl 6.93%

実験値 C 56.14 H 5.25 N 4.85 P 2.98  
55.89 5.22 4.69 2.95  
Cl 9.10%  
6.21%

## 例 10

650 呎 (1.779 mmol) のケレトリリンと  
491.66 呎 (1.752 mmol) の N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エ

- 33 -

-115-

ステルジアミドとを用いて例8同様の反応を行う。

520gの褐色固形物がえられる。融点18.5〜190℃ 収率45.8〜47重量%。

(1-1) 1モルのケレトリリン+1モルの(N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エステルジアミド

分析  $C_{21}H_{39}N_4O_8, PCl_2$  として

計算値 C 52.19, H 5.63, N 6.51, P 4.80, Cl 11.0%

実験値 C 50.98, H 5.24, N 6.06, P 4.25, Cl 11.67, 5.31, 6.32%

Cl 18.10

#### 例11

700g (1.995モル)のアロクリプトビンと566.6g (2.05モル)のN, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エステルジアミドを用いて例8と同様の反応を行う。

630gの帯黄色結晶生成物がえられる。融点153〜160℃ 収率81.31重量%。

- 34 -

分析値 C 56.76, H 4.93, N 6.09, P 5.36, Cl 7.70%

実験値 C 58.52, H 4.79, N 6.00, P 5.11, Cl 7.98%

#### 例13

70g (0.175モル)のコルヒチンと48g (0.857モル)のチオ酢酸アミドとを20mlの700ホルムにとかし、混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥した残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。5.2gのチオ酢酸-β-(エチレンジイミド)-N-コルヒチノールエチルアミドが帯黄固形物として得られる収率理論値に対し45.217重量%

(1-1) 1モルのコルヒチン+1モルのチオホル酸アミド

分析  $C_{21}H_{27}N_4O_2, PS$  として

計算値 C 57.15, H 6.33, N 9.51, P 5.20, S 5.44%

実験値 C 57.23, H 6.38, N 9.59, P 5.00

- 35 -

特開昭53-41415 (26)

(2-1) 2モルのアロクリプトビン+1モルの(N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エステルジアミド。

分析  $C_{40}H_{74}N_4O_{12}, PCl_2$  として

分析値 C 57.81, H 6.23, N 5.50, P 3.04, Cl 6.96%

実験値 C 58.28, 54.84, H 6.27, 5.16, N 5.40, 5.62, P 2.83, 2.51, Cl 7.41, 5.26%

#### 例12

50g (0.156モル)のコブチジンと150g (0.537モル)のN, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エステルジアミドとを反応させる。

23gの白色結晶状の目的物がえられる。収率11.5重量%

(2-1) 2モルのコブチジン及び1モルのN, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エステルジアミド。

分析  $C_{40}H_{74}N_4, PCl_2, O_{12}$  として

- 35 -

S 5.01%

C 57.14, H 6.31, N 9.48, P 5.70

S 5.69%

#### 例14

60g (0.15モル)のコルヒチンと150g (0.54モル)のN, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エステルジアミドとを25mlクロロホルムにとかしその混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。90gの白色結晶状の目的物がえられる。エーテル溶解部分の融点は39〜41℃

(1-1) 1モルのコルヒチン+1モルのN, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エステルジアミド

分析  $C_{21}H_{27}N_4, PCl_2, O_{12}$  として

分析値 C 51.32, H 6.23, N 5.19, P 4.59, Cl 10.44%

実験値 C 51.10, H 6.20, N 5.14, P 4.09

- 37 -

Cl 11.36%

## 例 15

1000 等の 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と 400 等の L-スバリン硫酸塩とを 25 量の蒸留水にとかし、混合物を還流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。乾燥した残渣を酢酸エーテル及びクロロホルムで洗う。

1300 等の白色結晶状の目的物がえられる。融点  $-240^{\circ}\text{C}$  (分解) 収率理論値に対し 93 重量% (添付図面参照)

## 分析

## 分析値

実験値 C 19.85 H 4.34 N 11.46%

CHCl<sub>3</sub> 溶解性 CHCl<sub>3</sub> + 水溶性

C 55.04 C 69.71

H 8.15 H 9.85

N 11.72 N 10.86

融点  $275^{\circ}\text{C}$

## 例 16

- 38 -

500 等のプロトピンと 250 等の 5-フルオルウラシル(トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を用いて 480 等の白色結晶状の目的物がえられた。収率理論値に対し 64 重量%。

## 分析

分析値 C 35.57, H 2.89, N 11.04%

CHCl<sub>3</sub>-溶解性 C 59.11, H 4.98, N 4.39%  
(融点  $195-197^{\circ}\text{C}$ )

## 例 19

1000 等 アセチル-N-メチル-コルヒニンと 250 等の 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を使用し 340 等の白色結晶状の目的物がえられる。

収率 理論値に対し 97 重量%、融点  $275^{\circ}\text{C}$

## 分析値

実験値 C 21.25, H 2.02, N 11.60%

## 例 20

750 等の 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩)と 1680 等の

- 40 -

特開昭53-41415 (27)

700 等の クリドニウムマシウスの総アルカロイド(平均分子量 353.87)と 250 等の 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)とを用い 190 等の黄褐色の結晶状の目的物を得た。収率は理論値に対し 20 重量%で、融点は  $185-220^{\circ}\text{C}$  である。

## 分析

## 分析値

実験値 C 29.24, H 2.81, N 12.87%

## 例 17

700 等の クリドニンヒドロクロリドと 250 等の 5-フルオルウラシル(トリス-ヒドロメチル)-アミノメタン塩として)を用い 250 等の黄褐色結晶状の目的物がえられた。収率 理論値に対し 26.5 重量%。

## 分析

分析値 C 37.99, H 3.51, N 9.01%

CHCl<sub>3</sub> 溶解性 C 56.04 H 4.78 N 3.18

融点  $118-119^{\circ}\text{C}$

## 例 18

- 39 -

のサンギナリンクロリドとを 25 量の蒸留水に溶かし、混合物を還流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。反応混合物を溶かし、乾燥した残渣を酢酸エーテルとクロロホルムで洗う。850 等の灰色の結晶性の生成物がえられた。このものを水で処理する。次回結果がえられる。

A) クロロホルム溶液を溶去することにより

実験値 C 62.77, H 4.48, N 3.88%

融点  $107^{\circ}\text{C}$

B) 水溶液を溶去することにより

実験値 C 32.04, H 6.58, N 13.4%

融点  $138^{\circ}\text{C}$ 、 $230^{\circ}\text{C}$

C) クロロホルム溶解性残渣

及び水溶性残渣

実験値 C 36.23, H 5.33, N 11.33%

## 例 21

750 等の 5-フルオロウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と 1750 等のクレリトリンとを 25 量の蒸留水にとかしその混合物を還流冷却器を付したコルベン中

- 41 -

特開昭53-41415 (28)

で2時間蒸餾する。乾燥残渣を注意深くエーテルとクロロホルムとで洗う。

1400gの暗色で結晶性の生成物で水処理されるものがえられる。次記結果がえられる。

A) クロロホルム溶解性生成物

実験値 C 67.1, H 4.76, N 4.08

融点 180℃

B) 水溶性生成物

実験値 C 37.41, H 6.54, N 14.88%

例 22

750gの5-フルオロワラシル(トリス-(ヒドキシメチル)-アミノメタン塩として)と

1800gのペルベリン-HCl塩とを35g瓶溜水にとかし混合物を還流冷却器を付したコルベン中で8時間蒸餾する。乾燥した残渣を注意深くエーテルとクロロホルムとで洗って水で洗う。

次の結果がえられる。

A) 水溶性生成物

実験値 C 36.77, H 6.68, N 10.76%

融点 116-110℃

- 42 -

例 24

11gのクロロホルム中130gのフルレン、45gのチオアパー

3:1 融点 240-246℃

C 47.98, H 6.57, N 9.08 P 2.2, S 2.25

白色結晶融点 231-283℃

C 80.17, H 5.54, N 6.44, P 2.85

無色結晶融点 240-248℃

C 48.22, H 5.33, N 7.91 P 3.25

例 25

12gのクロロホルム、180gのチンコミン、45gチオアパー

融点 240-258℃ C 88.01, H 6.85, N 16.28, P 0.03, S 9.47

融点 48-46℃ C 45.73, H 6.64, H 19.21, P 12.73

例 26

320gナルコチン、49gチオアパー、10gクロロホルム。

B) 不溶解性生成物

実験値 C 53.81, H 4.87, N 3.16%

C) クロロホルム溶解性及び水溶性生成物

実験値 C 36.03, H 6.48, N 11.88%

D) クロロホルム溶解性

実験値 C 48.53, H 7.7, N 7.4%

例 23-33

上記と同様に反応を行つた。以下に反応原料及び溶剤を記載する。

比率はその割合で(元素分析)原料が反応させられているものについてのものである。

例 23

190gのアコニチン、45gのチオアパーを20gのクロロホルム中で。2:1白色結晶 融点 197-200℃, C 60.30, H 7.22, N 4.38% P 2.09, S 2.18%

1:1 黄色結晶 融点 210-211℃ C 57.84, H 7.18, N 6.71, P 3.6, S 3.75

針状融点 190-192℃, C 54.83, H 6.98, N 8.74%

- 43 -

(1:1) 融点 225-228℃ C 55.34, H 5.69, N 9.52, P 4.98, S 5.29

例 27

180gペフトリン、45gチオアパー、9gクロロホルム

融点 116-120℃, C 57.02, H 7.91, N 6.98, P 5.8, S 4.0%

融点 108-120℃, C 56.72, H 7.80, N 5.79, P 3.26

融点 104-106℃, C 53.40, H 6.82, N 5.41, P 2.65

例 28

200gピロカルピン HCl、50gメトトレキサート-Na (N-{P<[(2,4-ジアミノ-6-アトリジニル)-メチル]-メチルアミノ>-ベンゾイル}-グルタミン酸、7.5g水。室温での反応。

C 53.61, H 6.76, N 12.89%, 融点 175-180℃

C 52.22, H 6.70, N 12.82%, 融点 147-

- 44 -

-118-

- 45 -

## 特開昭53-41415 (29)

587C

(クロロホルム可溶性)、

C48.72, H6.41, N10.49%, 融点189~197℃

(水溶性)、

C50.77, H6.24, N10.86%, 融点147~167℃

(エーテル可溶性)

例89

クリン700mg、エンドキサン500mg、クロロホルム15ml、

1:2 C55.06, H6.20, N7.06%, P3.5, Cl11.67%, 融点268~270℃

例90

ナルコチンB50mg、エンドキサン500mg、クロロホルム9ml

C47.50, H5.67, N6.86, P5.99, Cl

14.51%, 融点143℃、クロロホルム可溶性。

C46.02, H5.52, N7.14, P6.11, Cl

16.02%, 融点78℃、エーテル可溶性

- 46 -

(1,4-ジ-〔N,N-(ジエチレン)-ホスファミド〕-ピペラジン) 0.12 Mmol (40mg) をクロロホルム12mlに溶かし、この混合物を遠隔冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、殘分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。こうして最終生成物30mgを得た。

分析値  $C_{22}H_{30}N_{10}P_2O_{12}$  として

計算値 C60.32%, H6.94%, N7.64%,

P5.38%

実験値 C61.11%, H6.93%, N7.18%,

P5.29%

例55

クレリトリン80mg (0.22 Mmol) 及びジピヌム40mg (0.12 Mmol) を用いて例1と同様に反応を実施する。こうして最終生成物32mgを得た。

 $C_{22}H_{30}N_{10}P_2O_{12}$  として

計算値 C63.78%, H5.57%, N7.74%,

P5.42%

- 48 -

例31

クレリトリンHCl 100mg、メトトレキサート50mg、水7ml、3時間煮沸。沈殿を分別する。

C59.86, H5.16, N6.13%, 融点260~265℃

例32

プロトピン60mg、チオターバ45mg、クロロホルム12ml。収量36mg=理論量の54.5%

C44.72, H5.30, N17.77, P14.04, S12.71%, 融点45~47℃

例33

アトリプトピン50mg、チオターバ45mg、クロロホルム9ml。収量32mg=理論量の55.7%

C45.22, H5.36, N17.42%, 融点85~

88℃、

C57.11, H6.28, N10.69%, 融点113~

118℃、

針状晶、

例34

クレリトリン0.22 Mmol (80mg) 及びジピヌム

- 47 -

実験値 C62.16%, H5.12%, N7.08%

P3.02%

例36

サンギナリン80mg (0.23 Mmol) 及びジピヌム40mg (0.12 Mmol) を用いて例34と同様に反応を行なう。36mgの最終生成物を得た。

 $C_{21}H_{24}N_{10}P_2O_{12}$  として

計算値 C63.57%, H4.65%, N8.03%,

P3.55%

実験値 C63.54%, H4.61%, N8.10%,

P3.21%

例37

クサノオウ (*Chelidonium majus* L.) の全アルカロイド (平均分子量353) 120mg (0.34 Mmol) 及びジピヌム40mg (0.12 Mmol) を用いて例34により反応を行なう。27mgの最終生成物を得た。

計算値 N: 66.33%, P: 50.66%

実験値 N: 67.03%, P: 28.92%

例38

- 49 -

特開昭53-41415 (30)

クレリニン 0.32 Mmol (120 町) 及びチオジビ  
ス 0.18 Mmol (70 町) をクロロホルム 12 ml  
に溶かし、混合物を還流冷却器付きフラスコ中で  
2 時間蒸餾する。得られた混合物を活性炭で脱色  
し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注意深くエ  
ーテルで洗滌して、未反応の出発物質を除去する。  
56 町の最終生成物を得た。

$C_{22}H_{19}N_3P_2S_2O_{14}$  として

計算値 C 59.28%, H 5.84%, N 7.51%,  
P 3.52%, S 3.4%,

実験値 C 59.02%, H 5.79%, N 7.27%,  
P 3.03%, S 3.01%

## 例 39

クレリトリン 120 町 (0.33 Mmol) 及びチオジ  
ビス 0.18 Mmol (70 町) を用いて例 5 と同様  
に反応を行なう。49 町の最終生成物を得た。

$C_{24}H_{19}N_3P_2O_{10}$  として

計算値 C 62.86%, H 5.47%, N 7.61%,  
P 3.36%, S 3.46%

実験値 C 61.87%, H 5.12%, N 7.36%,

- 50 -

し、還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間蒸餾する。  
得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を除去す  
る。乾燥した残分を注意深くエーテルで洗滌して、  
未反応の出発物質を除去する。37 町の最終生成  
物を得た。

$C_{11}H_{11}N_3PO_{11}$  として、

計算値 C 62.63%, H 5.77%, N 7.16%,  
P 3.16%

実験値 C 62.12%, H 5.69%, N 6.98%,  
P 2.97%

## 例 43

クレリトリン 120 町 (0.33 Mmol) 及びベンゼ  
タヒニム 96 町 (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同  
様に反応を行なう。42 町の最終生成物を得  
た。

$C_{22}H_{18}N_3PO_{11}$  として

計算値 C 65.89%, H 5.42%, N 7.24%,  
P 3.20%

実験値 C 64.71%, H 5.09%, N 6.92%,  
P 2.96%

- 52 -

P 3.04%, S 3.17%

## 例 40

ナンギナリン 120 町 (0.34 Mmol) 及びチオ  
ジビス 0.18 Mmol (70 町) を用いて例 5 と同  
様に反応を行なう。31 町の最終生成物を得る。  
 $C_{22}H_{18}N_3P_2S_2O_{10}$  として

計算値 C 62.22%, H 4.76%, N 7.88%,  
P 3.48%, S 3.61%

実験値 C 62.02%, H 4.71%, N 7.80%,  
P 3.37%, S 3.52%

## 例 41

クサノオウ (*Chelidonium majus* L.) の全アルカロ  
イド (平均分子量 353) 160 町 (0.45 Mmol)  
及びチオジビス 0.18 Mmol (70 町) を用いて例 5 と同様に反  
応を行なう。85 町の最終生成物を得た。

計算値 N 52.68%, P 25.27%, S 24.09%

実験値 N 50.16%, P 20.97%, S 21.99%

## 例 42

クレリニン 0.32 Mmol 及びベンゼタヒニム 96  
町 (0.41 Mmol) をクロロホルム 12 ml 中に溶か

- 51 -

## 例 44

ナンギナリン 120 町 (0.34 Mmol) 及びベン  
ゼタヒニム 96 町 (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同  
様に反応を行なう。49 町の最終生成物を得た。  
 $C_{11}H_{11}N_3PO_{11}$  として

計算値 C 63.53%, H 7.75%, N 7.26%,  
P 3.21%

実験値 C 62.17%, H 7.07%, N 7.01%,  
P 2.99%

## 例 45

クサノオウ (*Chelidonium majus* L.) の全アルカ  
ロイド 170 町 (0.48 Mmol) (平均分子量 353)  
及びベンゼタヒニム 96 町 (0.41 Mmol) を用  
いて例 9 と同様に反応を行なう。21 町の最終生  
成物を得た。

計算値 N 69.33%, P 30.66%

実験値 N 67.49%, P 28.57%

## 例 46

クレリニン 0.107 Mmol (40 町) 及びトリ  
ムシコン (1, 2, 4-トリアジリジノ-ベンゾ

- 53 -

特別昭53-41416 (31)

キノン) 0.086 Mmol (20 滴) をクロロホルム 12 ml に溶かし、還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間煮沸する。得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した粗分を注液深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。18 滴の最終生成物を得た。

$C_{11}H_{11}N_3O_{11}$  として

計算値 C 64.27%、H 5.69%、N 6.24%

実験値 C 64.20%、H 5.65%、N 6.10%

他の溶剤、例えばベンゼンを用いてもこの反応は実施できる。

例 47

クレトリリン 40 滴 (0.114 Mmol) 及びトリアムシコン 20 滴 (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 16 滴を得た。

分析  $C_{11}H_{11}N_3O_{11}$  として

計算値 C: 67.86%、H: 5.31%、N: 5.53%

実験値 C: 67.12%、H: 5.12%、N: 5.98%

例 48

- 44 -

クロロホルム 12 滴

3 モルの  $C_{11}H_{11}NO_3 \cdot 3H_2O + 1$  モルの  $C_6H_5N_3PS$  =  $C_{11}H_{11}N_3O_{11}PS$  として、

計算値 C: 53.57%、H: 6.62%、N: 4.97%、

P: 1.83%、S: 1.89%

実験値

C	H	N	P	S
55.78%	5.70%	4.00%	2.55%	2.7%
53.51%	6.60%	4.81%	1.57%	
57.39%	5.88%	5.78%	3.49%	

例 51

250 滴のピロカルピン、 $C_{11}H_{11}N_3O_2$ 、45 滴の

チオターペ  $C_6H_5N_3PS$ 、10 ml クロロホルム

分析 3 モル  $C_{11}H_{11}N_3O_2 + 1$  モル  $C_6H_5N_3PS$  =  $C_{11}H_{11}N_3O_2PS$  として

C 57.86%、H 7.46%、N 15.48% ; P 3.80% S 3.95%

実験値 C 57.48%、H 7.39%、N 15.12%

P 3.74%、S 3.8%

$C_{11}H_{11}N_3O_2PS$ 、H 7.50%、N 15.35%

- 55 -

サンギナリン 40 滴 (0.114 Mmol) 及びトリアムシコン 20 滴 (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 17 滴を得た。

$C_{11}H_{11}N_3O_{11}$  として

計算値 C: 67.59%、H: 4.86%、N: 6.56%

実験値 C: 67.10%、H: 4.49%、N: 6.47%

例 49

クサノオウの全アルカロイド (平均分子量 355) 40 滴 (0.113 Mmol) 及びトリアムシコン 20 滴 (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応させる。こうして最終生成物 18 滴を得た。

分析

計算値 N: 6.51%

実験値 N: 6.12%

以下の実施例では、前記のように実施する。反応成分及び分析結果だけを示す。

例 50

ナルセイン  $C_{11}H_{11}NO_3$  150 滴

チオターペ  $C_6H_5N_3PS$  45 滴

- 55 -

P 1.54%

例 52

180 滴スコボラエン HBr  $C_{11}H_{11}BrNO_3$  45 滴

チオターペ  $C_6H_5N_3PS$ 、12 ml クロロホルム。

分析結果

実験値 C 57.26、H 5.05、N 5.81、PS 15

例 53

9 滴 (0.036 Mmol) エリブチレン、15 ml (0.079 Mmol) チオターペ、例 1 と同じ様に反応を行う。溶剤としてはクロロホルムを用いる。

分析結果

実験値 C 70.21、H 5.67、N 15.84

例 53 - (b)

7 滴 (0.021 Mmol) のステロビン、15 滴 (0.079 Mmol) のチオターペ、を原料とし溶剤としてクロロホルムを使用し例 1 と同様に反応を行う。黄白色の生成物がえられる。

実験値 C 56.17、H 5.52、N 10.98%

例 54

7 滴 (0.067 Mmol) ケリジマリリン、18 滴 (

- 57 -

-121-

0.079 Mmol) チオケーパを用いて例1同様の反応を行う。有機溶剤としてクロロホルムを使用する。

#### 分析結果

分析値 C 66.16、H 4.54、N 6.93%

#### 例 5

200 mg (1.029 Mmol) のカフェイン、45 mg (0.237 Mmol) のチオ酢酸トリエチレンイミドを7 ml のクロロホルム中で4時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶媒をとばす。残渣をエーテルで洗い白色結晶としてチオ酢酸トリ-(N-カフェインエチルアミド) 190 mg がえられる。融点 110-112℃、215-216℃ カフェイン：チオ酢酸トリエチレンイミド = 5 : 1。

分析  $C_{29}H_{42}N_4PSO_4$

計算値 C 46.69、H 5.46、N 27.22、P 4.01、S 4.15

実験値 C 47.37、H 5.44、N 27.26

P 4.02、S 4.15

- 58 -

レンイミドが淡灰色生成物としてえられる。融点 44-45℃

コブチジン：チオホスホル酸トリエチレンイミド = 1 : 1

分析  $C_{18}H_{27}N_4PO_4S$  として

計算値 C 57.02、H 5.16、N 10.64、P 5.88、S 6.08

実験値 C 55.94、H 5.12、N 11.10、P 5.89、S 6.10

#### 例 5 6

200 mg ケロドニン HCl、1 ml  $POCl_3$  の混合物を2ヶ月間放置、目的物をエーテルから再結晶する。融点 115-120℃

#### 分析結果

実験値 C 29.75、H 4.41、N 1.69

#### 例 5 9

100 mg ケロドニン HCl と 1 ml  $PSCl_3$  の混合物を2ヶ月間放置する。融点 60-62℃ の目的物がえられる。融点 60-62℃

実験値 C 18.12、H 4.34、N 1.01

- 60 -

特開昭53-41415 (32)

#### 例 5 6

100 mg (0.184 Mmol) レセルビンと90 mg (0.475 Mmol) チオ酢酸トリエチレンイミドとを5 ml のクロロホルム中で2時間煮沸する。得られる混合物を活性炭で脱色し溶媒をとばす。残渣をエーテルで洗いベンゾールで再結晶する。融点 110-120℃。レセルビン対チオ酢酸トリエチレンイミド = 1 融点 110-120℃

分析結果  $C_{12}H_{11}N_7PSO_4$  として

計算値 C 61.48、H 6.89、N 6.97、P 2.2、S 2.27

#### 例 5 7

14 mg (0.041 Mmol) コブチジン (融点 300℃) 及び 68 mg (0.237 Mmol) チオ酢酸トリエチレンイミドとを5 ml ベンゾール中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶媒をとばす。残渣をエーテルで洗う。12 mg のチオ酢酸-ジ-(エチレンイミド)-N-コブチジンエチ

- 59 -

場合により自体制癌作用を有するアルカロイド化合物は、その他の制癌剤又は別の医薬含有有機化合物と反応させて、えられた生成物を医薬として使用出来る塩にすることができる。

アルカロイドとしては下記のものが例示できる。ビスベンジルイソキノリン-アルカロイド、アポルフィン-ベンジルイソキノリン-アルカロイド、イボガーアルカロイド、インドール-インドリン-アルカロイド、トロボロン-アルカロイド、イソキノリン-アルカロイド、インドール-イソキノリン-アルカロイド、インドール-アルカロイド、キノリン-インドリジリン-アルカロイド、ピロリン-アルカロイド、ピロリジジン-アルカロイド、アクリジン-アルカロイド、フェナントロインドリジジン-アルカロイド、イミダゾール-アルカロイド、キノリジジン-アルカロイド、キナゾロン-アルカロイド、ベンザゼピン-アルカロイド、ステロイド-アルカロイド、脂肪族ジアミノアミド及びその他のアルカロイド。

#### 例 6 0

- 61 -



特開昭53-41415(33)

20gのビンカロイコブラスチンサルフェート(ビン  
ブラスチンサルフェート)及び4.5gのチオ酢  
酸アミド(チオターパ)を7mlのクロロホルムに  
溶かし混合物を還流冷却器を有するコルベン中に  
2時間加熱する。次いで混合物を熱い中に通過し  
クロロホルムが完全にとぶまで放流する。乾燥し  
た残渣を注意深くエーテルで洗う。この残渣を1  
mlのクロロホルムにとかし、エーテルを少しづつ  
加えて結晶を析出させる。この結晶を還流ベン  
ゾールとエーテルとで注意深く洗う。こうして  
1.2gの白色結晶性の目的物がえられる。収率  
18.48重量% 融点220-230℃で着色と分  
解が起る

融点 245-250℃

分析結果  $C_{22}H_{24}N_2O_4PS_2$  として

計算値 C55.8、H6.66、N8.76、P2.70

実験値 C55.11、H6.81、N8.74、P2.74

1モルのビンカロイコブラスチンを2モルのチ  
オ酢酸アミドと反応させ( $n=1, 2, 3, 4$ )  
ベンゾールから再結晶させる。融点188-

- 62 -

クロロホルム溶解 融点220-231℃

265-272℃

実験値 C64.28、H6.16、N6.77、

P2.59、S2.41、Cl1.30%

2.42

エーテル溶解性 融点238-262℃

実験値 C56.22、H6.51、N10.63

メタノール+アルコール溶解 融点286-290℃

実験値 C56.59、H5.77、N7.48

不溶性物 融点260-275℃

実験値 C57.27、H5.85、N7.74%

アルコール溶解 融点

実験値 C54.07、H5.84、N6.91、

P3.47、S3.36、Cl1.75%

3.35

4 図面の簡単な説明

添付図面は実施例1でえられた生成物の  
物理的性質を示す説明図である。

代理人 弁理士 砂 川 五

住か1号

- 64 -

156℃

分析結果

実験値 C58.36、H6.62、N7.37

例61

70gのクリンと4.5gのチオ酢酸アミドとを  
1.2mlのクロロホルムに溶かし混合物を還流冷却  
器を付したコルベン中で2時間加熱する。次いで  
混合物を活性炭で脱色し熱時通過し溶剤をとばす。  
乾燥した残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の  
チオターパを除去する。エーテルを傾斜し残渣を  
溶かし結晶する。(再結晶)

2.2gのチオ酢酸-トリ-(N-クリン)-エー  
ルアミドが白色結晶性物質としてえられる。収  
率26.13重量% 融点163-172℃  
ベンゾールに溶解するもの

分析結果  $C_{116}H_{118}N_2O_{11}PS$  として

計算値 C69.36、H6.38、N6.38、

P1.57、S1.63%

実験値 C68.96、H6.34、N6.27、

P1.79、S1.63%

- 63 -

手 続 補 正 書 (方式)

昭和52年10月25日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1 事件の提示

昭和52年特許願第76425号

2 発明の名称

新規創瘍剤の製法ノ

3 補正をする者

事件との関係 ; 特許出願人

住所 オーストリア国1160ウィーン、アルネト  
ガッセ70/6

氏名 パシリイ、ノビシキー

4 代理人

住所 〒150 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

氏名 弁理士(6334) 砂 川 五

住所 同 所

氏名 弁理士(6403) 砂 川 五

5 補正命令の日付

昭和52年9月3日

(送達日:昭和52年9月27日)

6 補正の対象

図面並びに商標及び住所を証明する書面

7 補正の内容

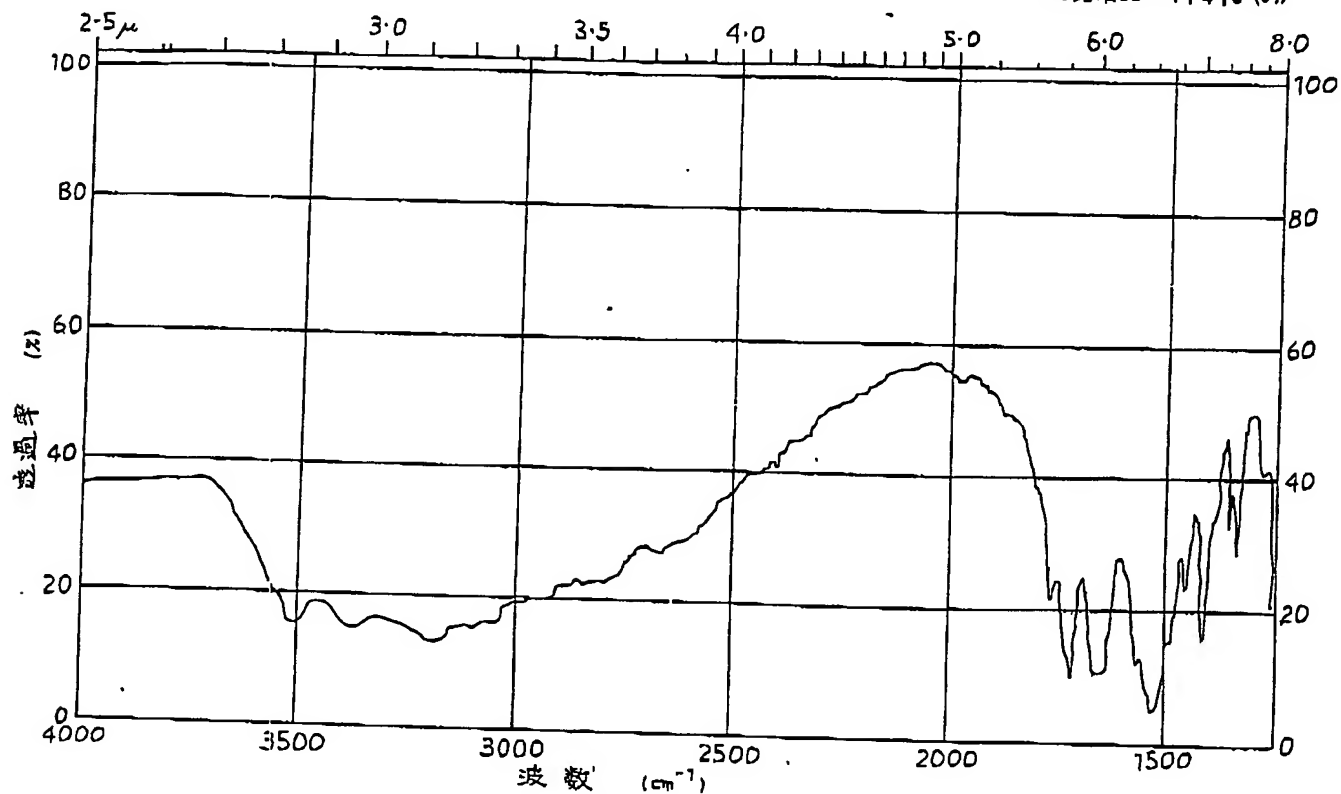
(1) 別紙のとおり

(2) 昭和54年4月4日「特許図面」第1図及び  
第2図」を、訂正す。

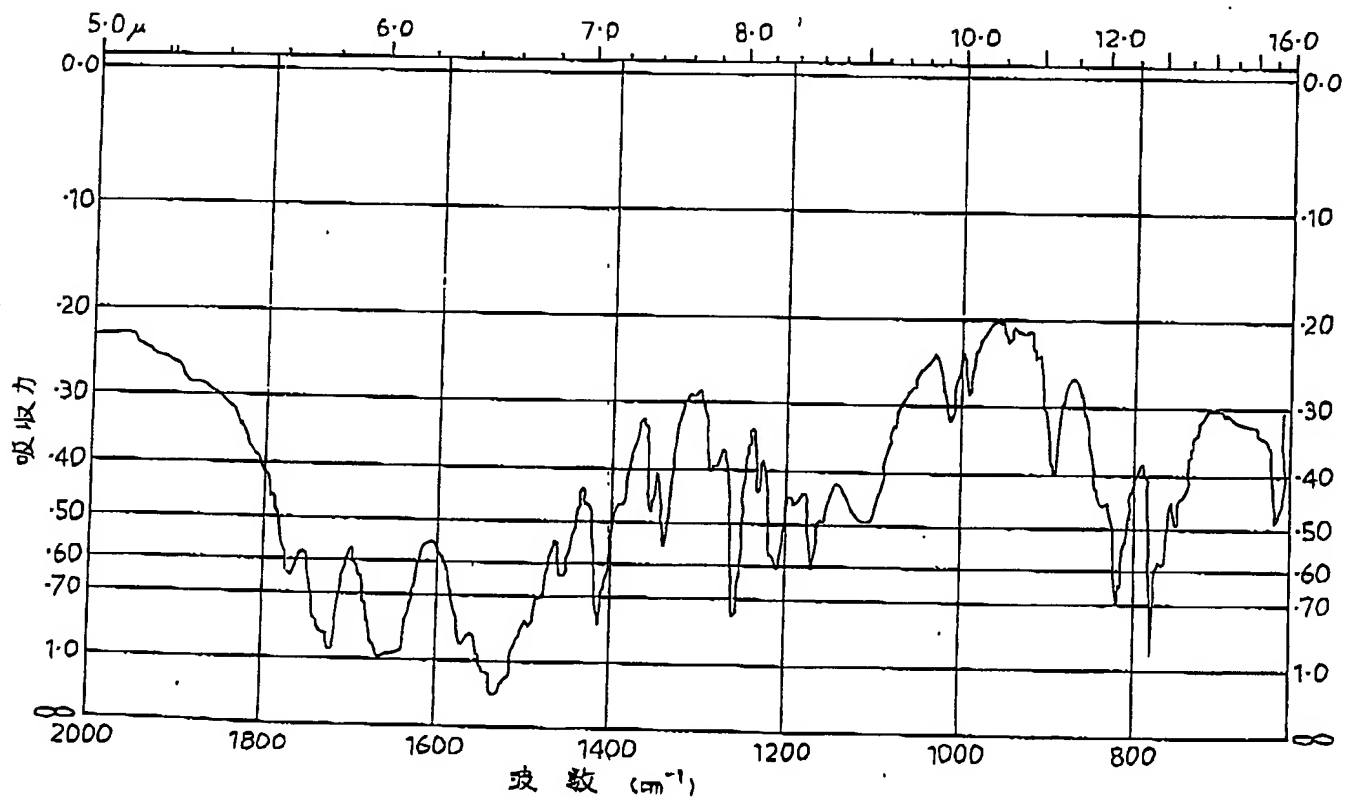


-123-

特開昭53-41415 (34)



第 1 図



第 2 図